**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Клоназепам ФС**

**Клоназепам**

**Clonazepamum Вводится впервые**

7-Нитро-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2*H-*1,4-бензодиазепин-2-он



|  |  |
| --- | --- |
| C15H10ClN3O3 | М.м. 315,71 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % клоназепама C15H10ClN3O3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Мало растворим в спирте и метаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клоназепама.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 310 нм и 246 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

**Температура плавления.** От 237 до 241 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,3 г субстанции в 10 мл ацетона должен быть прозрачным. При возникновении голубого окрашивания раствор оставляют на 2 часа; раствор должен обесцветиться (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор.* К 0,5 г субстанции прибавляют 50 мл воды, встряхивают в течение 15 мин и фильтруют.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—метанол—вода 100:420:480.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,6 г аммония фосфата в воде, доводят значение рН до 8,0±0,1 фосфорной кислотой разведенной 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—метанол—буферный раствор 100:420:480.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В клоназепама, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца клоназепама, 10,0 мг стандартного образца примеси А и 10,0 мг стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (2-амино-5-нитрофенил)(2-хлорфенил)метанон, CAS 2011-66-7;

примесь B: 3-амино-6-нитро-4-(2-хлорфенил)хинолин-2(1*H*)-он, CAS 55198-89-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-х кратное от времени удерживания клоназепама. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси В, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Клоназепам – 1 (около 7 мин); примесь В – около 2,1; примесь А – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика клоназепама должно быть не менее 10.

Содержание примеси В в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца примеси В клоназепама, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание примеси В в стандартном образце примеси В клоназепама, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь В – не более 0,1%;

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,275 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 31,57 мг клоназепама C15H10ClN3O3.

**Хранение.** В защищённом от света месте.