**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Лоразепам ФС**

**Лоразепам**

**Lorazepamum Вводится впервые**

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



|  |  |
| --- | --- |
| C15H10Cl2N2O2 | М.м. 321,16 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % лоразепама C15H10Cl2N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в спирте 96 %, умерено или мало растворим в метиленхлориде, 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 2000 до 600 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лоразепама.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 210 до 280 нм должен иметь максимум при 230 нм.

Для определения 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

**Температура плавления**. От 167 до 170 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 3,48 г дикалия гидрофосфата в смеси 50 мл ацетонитрила и 850 мл воды, доводят значение рН натрия гидроксида раствором 1 М до 10,5. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора смесью ацетонитрил—вода 1:1 до метки.

*Раствор стандартного образца лоразепама примеси D.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4 мг стандартного образца лоразепама примеси D, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора смесью ацетонитрил—вода 1:1 до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца лоразепама для проверки пригодности системы (содержащей примеси В и D) растворяют в 1 мл смеси ацетонитрил—вода 1:1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (частицы должны иметь сферическую форму и быть устойчивы к основаниям, доведённым до рН 11,5), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-5 | 80 | 20 |
| 5-35 | 80→30 | 20→70 |
| 35-50 | 30 | 70 |
| 50-60 | 30→80 | 70→20 |
| 60-90 | 80 | 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Лоразепам – 1 (около 17 мин); примесь D – около 0,9; примесь B – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (Rs)* между пиком лоразепама и примесью D должно быть не менее 4,5;

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками лоразепама и примесью В должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца лоразепама примеси D (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 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают (в вакууме) до постоянной массы при температуре 105 °С.

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). В процессе титрования раствор защищают от воздействия атмосферного углерода диоксида.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 32,12 мг лоразепама C15H10Cl2N2O2.

**Хранение**. В защищенном от света месте.

\*Приводится для информации.