**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Лоразепам, таблетки ФС**

**Лоразепам, таблетки**

**Lorazepami tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лоразепам, таблетки (таблетки покрытые оболочкой, таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лоразепама C15H10Cl2N2O2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика лоразепама на хроматограмме раствора стандартного образца лоразепама (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество лоразепама, перешедшего в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: |  вода;  |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации лоразепама около 2 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца лоразепама.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца лоразепама (А), приготовленного, как указано в разделе «Количественное определение».

Количество лоразепама, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·500·3∙F}{S\_{0}·L·100∙100}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·F·0,15}{S\_{0}·L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1* | - | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | - | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца лоразепама; |
|  | *a0* | - | навеска стандартного образца лоразепама, мг; |
|  | *F* | - | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | - | содержание лоразепама в стандартном образце лоразепама, %; |
|  | *L* | - | заявленное количество лоразепама в одной таблетке, мг. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) лоразепама C15H10Cl2N2O2.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Уксусная кислота ледяная—вода 3:997.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 150:350.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг лоразепама, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл ацетонитрила, растворяют в течение 20 мин на ультразвуковой бане при температуре воды не выше 20 °С и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мг стандартного образца примеси D, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца лоразепама, прибавляют 15 мл ацетонитрила, растворяют в течение 10 мин на ультразвуковой бане, прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца примеси D и доводят объём раствора ПФА до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание.

Примесь D: (5*RS*)-7-Хлор-5-(2-хлорфенил)-5,6-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазе­пин-2,3-дион, CAS 54699-91-1.

Примесь F: 6-Хлор-4-(2-хлорфенил)хиназолин-2-карбоновая кислота, CAS 54643-79-7.

Примесь G: [6-Хлор-4-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил]метанол, CAS 773871-49-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;  |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 70 → 35 | 30 → 65 |
| 40–41 | 35 → 70 | 65 → 30 |
| 41–47 | 70 | 30 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Лоразепам – 1 (около 19 мин); примесь D – около 1,04; примесь F – около 1,17; примесь G – около 1,51.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками лоразепама и примеси D должно быть не менее 1,6;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) лоразепама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика лоразепама должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику лоразепама, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

 *Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси G умножается на 1,9.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

 *Допустимое содержание примесей:*

- примесь D – не более 0,2 %

- примесь F – не более 0,5 %;

- примесь G – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

 Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ и выдерживают в течение 20 мин на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до ожидаемой концентрации лоразепама 0,01 мг/мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца лоразепама (Б).

Содержание лоразепама C15H10Cl2N2O2в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·F∙100∙4}{S\_{0}·L∙100·25}=\frac{A·a\_{0}·P·F}{A\_{0}·L∙6,25}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1* | *-* | площадь пика лоразепама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | *-* | площадь пика лоразепама на хроматограмме раствора стандартного образца лоразепама (Б); |
|  | *a*0 | *-* | навеска стандартного образца лоразепама, мг; |
|  | *P* | *-* | содержание лоразепама в стандартном образце лоразепама, %; |
|  | *L* | - | заявленное количество лоразепама в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | - | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Микробиологическая чистота. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор уксусной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, прибавляют 3,0 мл уксусной кислоты, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор уксусной кислоты 450:550.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 6 мг лоразепама, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл ПФ и выдерживают в течение 20 мин на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца лоразепама (А).* Около 8 мг (точная навеска) стандартного образца лоразепама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 5 суток при хранении при температуре от 2 до 8 °С.

*Раствор стандартного образца лоразепама (Б).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 4,0 мл раствора стандартного образца лоразепама (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 5 суток при хранении при температуре от 2 до 8 °С.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;  |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца лоразепама (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца лоразепама (Б):

- *относительное стандартное отклонение* площади пика лоразепама должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) лоразепама должен быть не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику лоразепама, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание лоразепама C15H10Cl2N2O2в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G∙4∙50∙50}{S\_{0}·a\_{1}·L∙100∙25·5}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G}{S\_{0}·a\_{1}·L∙1,25}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1* | *-* | площадь пика лоразепама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | *-* | площадь пика лоразепама на хроматограмме раствора стандартного образца лоразепама (Б); |
|  | *a1* | *-* | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | *-* | навеска стандартного образца лоразепама, мг; |
|  | *P* | *-* | содержание лоразепама в стандартном образце лоразепама, %; |
|  | *G* | - | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | - | заявленное количество лоразепама в одной таблетке, мг. |

Хранение. В защищённом от света месте.