МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлордиазепоксид** |  | **ФС** |
| **Хлордиазепоксид** |  |  |
| **Clordiaxepoxidum** |  | **Взамен ФС 42-2310-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| *N*-Метил-5-фенил-7-хлор-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-амин-4-оксид |
|  |
| C16H14ClN3O | М.м. 299,75 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хлордиазепоксида C14H18N2O в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или светло-желтый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Умеренно растворим в спирте 96 %, 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 хлордиазепоксида.

 Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков. *2.* *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 246 нм и при 308 нм и минимум при 290. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

 *3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на ароматические первичные амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

 **Температура плавления**. От 239 до 243 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными

 *Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—вода 500:500.

 *Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 *Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

 *Раствор стандартного образца примеси C.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мг стандартного образца примеси С, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ по метки.

 *Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ, прибавляют 25,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50,0 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

 Примечание

 Примесь A: 5-фенил-7-хлор-1,3-дигидро-2*H-*1,4-бензодиазепин-2-он 4-оксид, CAS 963-39-3.

 Примесь В: 6-хлор-2-(хлорметил)-4-фенилхиназолин 3-оксид, CAS 5958-24-7.

 Примесь С (аминохлорбензофенон): (2-амино-5-хлорфенил)(фенил)метанон, CAS 719-59-5.

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика хлордиазепоксида. |

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

 *Относительное время удерживания соединений.* Хлордиазепоксид – 1 (около 3,6 мин); примесь A – около 0,7; примесь B – около 2,3; примесь С – около 3,9.

 *Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и хлордиазепоксида должно быть не менее 3,9.

 *Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

 - площадь пика примеси C не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С (не более 0,2 %);

 - площадь пика каждой из примесей A и B не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

 - суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

 Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (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 г (точная навеска) субстанции.

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

 **Тяжёлые 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 сОФС «Микробиологическая чистота».

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

 Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 80 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

 Параллельно проводят контрольный опыт.

 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,98 мг хлордиазепоксида C16H14ClN3O.

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