МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробенздиазепин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробенздиазепин, таблетки** |  |  |
| **Hydrazinocarbonylmethylbromphenyl-dihydrobenzdiazepini tabulettae** |  | **Взамен ВФС 42-2071-97** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина C17H15BrN4O2.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора А в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 231 нм и плечо в области от 250 до 256 нм.

Спектр поглощения испытуемого раствора Б в области длин волн от 300 до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 315 нм.

*Испытуемый раствор А.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 50 мг гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенз-диазепина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл спирта 96 %, взбалтывают при температуре 40–50 °С в течение 10 мин и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, содержащей 20 мкг гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина, по положению должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидро-бенздиазепина (А) (раздел «Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 20 мг гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенз-диазепина, взбалтывают с 5 мл спирта 96 % в течение 5 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл серебра нитрата аммиачного раствора 5 % и нагревают на водяной бане при 70 °С в течение 5 мин; должен выпасть бурый осадок, а на стенках пробирки должно образоваться «серебряное зеркало».

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения | хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

 *Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина около 4 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробенздиазепина.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М при слабом нагревании, охлаждают 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 хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиа-зепина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 242 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина C17H15BrN4O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P·1000·2}{A\_{0}∙L·250·100}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P·0,08}{A\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца гидразинокарбонилметилбром-фенилдигидробенздиазепина, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание гидразинокарбонилметилбром-фенилдигидробенздиазепина в стандартном образце гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество гидразинокарбонилбром-фенилдигидробенздиазепина в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина C17H15BrN4O2 от заявленного количества.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—метанол—хлороформ—ацетон—толуол 1:3:10:27:30.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 40 мг гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенз-диазепина, выдерживают на ультразвуковой бане с 10 мл ацетона в течение 10 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробенздиазепина (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидро-бенздиазепина, растворяют в 15 мл ацетона, обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробенздиазепина (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробенздиазепина (А) и доводят объём раствора ацетоном до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина (Б) и доводят объём раствора ацетоном до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 50 мкл (200 мкг) и 5 мкл (20 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (20 мкг) раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина (А), 20 мкл (2 мкг), 10 мкл (1 мкг), 5 мкл (0,5 мкг) раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина (Б) и 10 мкл (0,2 мкг) раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видна зона адсорбции основного вещества.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина (Б), содержащей 1 мкг субстанции (не более 0,5 %). Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,0 %.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Гидразин.** Не более 0,1 %.

*Раствор диметиламинобензальдегида.* В 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % растворяют 0,5 г диметиламинобензальдегида. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 10 мг гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенз-диазепина, взбалтывают с 10 мл спирта 96 % в течение 10 мин и фильтруют. К 1 мл полученного фильтрата прибавляют 3 мл воды, 1 мл раствора диметиламинобензальдегида и перемешивают.

*Эталонный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг гидразина сульфата, прибавляют 40 мл воды, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. К 1 мл полученного раствора прибавляют 3 мл воды и 1 мл раствора диметиламинобензальдегида. Раствор используют свежеприготовленным.

Интенсивность окраски свежеприготовленного испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски эталонного раствора.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку, растёртую в порошок, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл спирта 96 %, перемешивают при температуре 40–50 °С в течение 10 мин и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят водой до ожидаемой концентрации гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина около 5 мкг/мл.

Содержание гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепи-на C17H15BrN4O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P·100·2}{A\_{0}∙L·100·200}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{A\_{0}∙L·100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца гидразинокарбонилметилбром-фенилдигидробенздиазепина, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание гидразинокарбонилметилбром-фенилдигидробенздиазепина в стандартном образце гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество гидразинокарбонилбром-фенилдигидробенздиазепина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг гидразинокарбонилметилбромфенилдигидро-бенздиазепина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл спирта 96 %, взбалтывают при температуре 40–50 °С в течение 10 мин и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробенздиазепина.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл спирта 96 %, выдерживая на ультразвуковой бане при температуре 40–50 °С. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности – 7 ч при хранении в защищённом от света месте.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенз-диазепина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 231 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя воду в качестве раствора сравнения.

Содержание гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепи-на C17H15BrN4O2 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P·G·100·200·2}{A\_{0}∙a\_{1}·L·100·200·2}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{A\_{0}∙a\_{1}·L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца гидразинокарбонилметилбром-фенилдигидробенздиазепина, мг; |
|  | *P* | − | содержание гидразинокарбонилметилбром-фенилдигидробенздиазепина в стандартном образце гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество гидразинокарбонилбром-фенилдигидробенздиазепина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».