**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тофизопам** |  | **ФС** |
| **Тофизопам** |  |  |
| **Tofisopamum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (5*RS*)-1-(3,4-Диметоксифенил)-7,8-диметокси-4-метил-5*Н*-5-этил-2,3-бензодиазепин | |
|  | |
| C22H26N2O4 | М.м. 382,45 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % тофизопама C22H26N2O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне и диметилформамиде, умеренно растворим в спирте 96 % 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 тофизопама.

*2. Спектрофотометрия.* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 200 до 700 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца и иметь максимумы при 238 нм и 311 нм.

**Температура плавления.** От 155 до 158 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 3 г субстанции в 60 мл диметилформамида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B6 или BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 5,5 до 6,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—вода 400:600.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Вода—ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.*  В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тофизопама (А).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца тофизопама, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тофизопама (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца тофизопама (А) и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца примеси 1, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл полученного раствора, 0,1 мл раствора стандартного образца тофизопама (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тофизопама(Б) и доводят объем ПФА до метки.

Примечание

Примесь 1: (3,4-диметокси-фенил)-[2-(1-этил-2-гидразоно-пропил)-4,5-диметокси-фенил]-метанон, CAS 37952-09-3.

Примесь 2: 3-[2-(3,4-диметоксибензоил)-4,5-диметоксифенил]пентан-2-он, CAS 15462-91-6.

Примесь 3: 1,2-диметокси-4-[(*E*)-проп-1-енил]бензен, CAS 6379-72-2.

Примесь 4: 1-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5,6-диметокси-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден, CAS 4483-47-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 75 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм. |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-7 | 100 | 0 |
| 7-20 | 100→0 | 0→100 |
| 20-25 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца тофизопама (Б), раствор стандартного образца тофизопама (А) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тофизопам 1-й пик – 1 (около 2,5 мин), тофизопам 2-й пик – около 1,2; примесь 1 – около 0,74; примесь 2 – около 2,09; примесь 3 – около 2,35; примесь 4 – около 5,61.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками тофизопама (1-й пик) и пиком примеси 1 должно быть не менее 3,0;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* тофизопама (2-го пика) должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика тофизопама должно быть не более 2 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тофизопама (1-й пик), должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы, *отношение сигнал/шум (S/N)* для тофизопама (1-го пика) должно быть не менее 10.

Содержание любой примеси тофизопама C22H26N2O4 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | суммарная площадь 1-го и 2-го пиков тофизопама на хроматограмме раствора стандартного образца тофизопама (Б); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца тофизопама, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание тофизопама в стандартном образце тофизопама, %. |

*Допустимое содержание примесей*

Любой примеси должно быть не более 0,1 %, суммы примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики примесей менее 0,01 %.

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

**Сульфаты.** Не более 0,01 %. (ОФС «Сульфаты»). В 10 мл воды растворяют 1,0 г субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды).В 10 мл воды растворяют 1,0 г субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 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 38,25 мг тофизопама C22H26N2O4.

**Хранение**. Не требует особых условий.