

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Гидразинокарбонилметилбромфенил-
дигидробенздиазепин

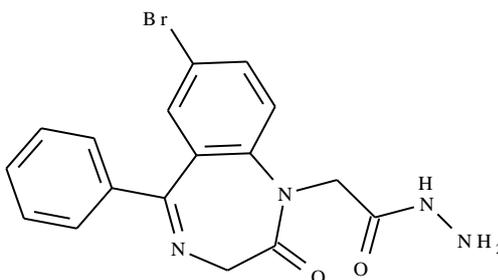
ФС.2.1.0223.22

Гидразинокарбонилметилбромфенил-
дигидробенздиазепин

Hydrazinocarbonylmethylbromphenyl-
dihydrobenzodiazepinum

Взамен ВФС 42-2064-97

2-(7-Бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразид



$C_{17}H_{15}BrN_4O_2$

М.м. 387,23

Содержит не менее 99,0 % гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепина $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в хлороформе и ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,005 %

раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 300 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 313 нм.

Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 229 нм и плечо в области от 250 до 256 нм.

2. *Качественная реакция.* В 2 мл хлороформа растворяют 20 мг субстанции, прибавляют 2 мл спирта 96 %, 0,15 мл хлорной кислоты и перемешивают; должно появиться желтоватое окрашивание. При просмотре в УФ свете при длине волны 365 нм должна обнаруживаться зелёная флуоресценция со слабым голубоватым оттенком.

3. *Качественная реакция.* В 5 мл спирта 96 % при нагревании на водяной бане при температуре 70 °С в течение 5 мин растворяют 10 мг субстанции, прибавляют 1 мл серебра нитрата аммиачного раствора 5 % и продолжают нагревание на водяной бане; должен выпасть бурый осадок, а на стенках пробирки должно образоваться «серебряное зеркало».

4. *Качественная реакция.* В фарфоровый тигель помещают 30 мг субстанции, прибавляют 50 мг натрия нитрата и 0,6 г натрия карбоната. Смесь тщательно перемешивают и спекают при температуре 750 °С в течение 1 ч. Тигель охлаждают и по каплям прибавляют 3 мл азотной кислоты разведённой 16 %. Содержимое тигля переносят в пробирку, при необходимости фильтруют, прибавляют 0,5 мл хлорамина раствора 5 %, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 213 до 220 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 50 мг субстанции в 5 мл хлороформа должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

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

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, прибавляют 5 мл ацетона, осторожно встряхивают и нагревают до 35–40 °С на водяной бане в течение 20–30 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор стандартного образца 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она, растворяют в 25 мл ацетона и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А) и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она, растворяют в 25 мл ацетона и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А) и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор стандартного образца 1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца 1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она, растворяют в 25 мл ацетона и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца 1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца 1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А) и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, прибавляют 5 мл ацетона, осторожно встряхивают и нагревают до 35–40 °С на водяной бане в течение 20–30 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А), 0,5 мл раствора стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А), 0,5 мл раствора стандартного образца 1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (А) и доводят объём раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0,2 мкг) раствора стандартного образца 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б), 5 мкл (0,2 мкг) раствора стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-

3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б), 5 мкл (0,2 мкг) раствора стандартного образца 1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б) и 20 мкл 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, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 60–70 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны четыре зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие четырёх дополнительных зон адсорбции, три из которых расположены на уровне зон адсорбции растворов стандартного образца 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б), стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б) и стандартного образца 1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б) и не должны превышать их по величине и интенсивности поглощения (не более 0,1 %). Четвёртая зона адсорбции с R_f около 0,25 по величине и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца 1-(оксикарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (Б) (не более 0,1 %).

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. В 10 мл спирта 96 % растворяют 10 мг субстанции. К 1 мл полученного раствора 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.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 100–105 °С.

Хлориды. Не более 0,04 % (ОФС «Хлориды»). В химический стакан вместимостью 50 мл помещают 0,1 г субстанции, прибавляют 20 мл воды, выдерживают на кипящей водяной бане в течение 2–3 мин при постоянном перемешивании и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

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» в зольном остатке, полученном после сжигания 1 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 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зелёного окрашивания (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,5 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 38,72 мг гидразинокربонилметилбромфенилдигидробенздиазепина $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$.

Хранение. В защищённом от света месте.