**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Алпразолам** |  | **ФС** |
| **Алпразолам** |  |  |
| **Alprazolamum** |  | **Взамен ВФС 42-2877-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H13ClN4 | М.м. 308,76  |
| [28981-97-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-Метил-6-фенил-8-хлор-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]бензодиазепин.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % алпразолама C17H13ClN4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в хлороформе, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в разбавленной азотной кислоте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца алпразолама.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этилацетата, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого растворав области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 223 нм и плечо в интервале от 240 до 250 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 225 до 230 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В делительную воронку помещают смесь растворителей метанол—аммиака раствор концентрированный 25 %—этилацетат 20:30:80, встряхивают в течение 5 мин и оставляют до полного разделения слоёв. В качестве ПФ используют верхний слой.

ПФ допустимо использовать только однократно.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в хлороформе и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца алпразолама*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца алпразолама, растворяют в хлороформе и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения* *1*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца алпразолама и доводят объём раствора хлороформом до метки.

*Раствор сравнения* *2*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца алпразолама и доводят объём раствора хлороформом до метки.

*Раствор сравнения* *3*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца алпразолама и доводят раствор хлороформом до метки.

*Раствор* *для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг фармакопейного стандартного образца диазепама, растворяют в 25 мл хлороформа при встряхивании и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Смешивают 2,0 мл полученного раствора и 2,0 мл раствора стандартного образца алпразолама. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения 1 (0,1 мкг), раствора сравнения 2 (0,2 мкг), раствора сравнения 3 (0,3 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч 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.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения 1 должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и степени подавления флуоресценции не должна превышать зону адсорбции алпразолама на хроматограмме раствора сравнения 3 (не более 0,3%).

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и степени подавления флуоресценции их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения 1, раствора сравнения 2 и раствора сравнения 3, содержащих 0,1 мкг, 0,2 мкг и 0,3 мкг алпразолама, не должно превышать 1,0 %.

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,14 г (точная навеска) субстанции в смеси из 20 мл уксусного ангидрида и 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 15,44 мг алпразолама C17H13ClN4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.