МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин** |  | **ФС.2.1.0072** |
| **Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин** |  |  |
| **Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0072.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| С15Н10BrClN2O | М.м. 349,61 |
| [51753-57-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

7-Бром-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2*H-*1,4-бензодиазепин-2-он.

Cодержит не менее 99,0 % бромдигидрохлорфенилбензодиазепина С15Н10BrClN2O в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый кристаллический порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина.

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

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл испытуемого раствора А, и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора Б в области длин волн от 210 до 300 нм должен иметь максимум при 230 нм.

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

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 30 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора А в области длин волн от 300 до 350 нм должен иметь максимум при 320 нм.

*4. Качественная реакция.* Кипятят 20 мг субстанции с 10 мл натрия гидроксида раствора 10 % в течение 10 мин. Выделяющийся аммиак идентифицируют по посинению влажной красной лакмусовой бумаги. Полученный раствор подкисляют хлористоводородной кислотой и фильтруют. Раствор дает характерную реакцию А на бромиды.

ИСПЫТАНИЯ

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

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл хлороформа должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора» должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Калия дигидрофосфата раствор 0,01 М.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 420:580.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты 1 М, и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и количественно переносят с помощью растворителя в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор не более 0,45 %, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 8 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 42 | 58 |
| 40–41 | 42 → 60 | 58 → 40 |
| 41–60 | 60 | 40 |
| 60–61 | 60 → 42 | 40 → 58 |
| 61–70 | 42 | 58 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания* бромдигидрохлорфенилбензодиазепина – 1 (около 18–19 мин), неиндентифицированных пиков около 0,20–0,25; около 2,9 – 3,1; около 3,2 – 3,4.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиком с относительным временем удерживания 2,9 – 3,1 и пиком с относительным временем удерживания 3,2 – 3,4 должно быть не менее 6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме растворасравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 0,5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**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 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания субстанции в испытании «Сульфатная зола».

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 35 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 1 мг в 1 мл спирта 96 %.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в смеси 20 мл уксусного ангидрида и 2 мл муравьиной кислоты 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 34,96 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепина С15Н10BrClN2O.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.