МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диазепам** |  | **ФС.2.1.0093** |
| **Диазепам** |  |  |
| **Diazepamum** |  | **Взамен ФС.2.1.0093.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C16H13ClN2O | М.м. 284,74 |
| [439-14-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-Метил-5-фенил-7-хлор-1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % диазепама C16H13ClN2O в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в смеси метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 1:49 и доводят этим же растворителем объём раствора до метки. В мерную колбу вместимостью 10,0 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят смесью метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 1:49 объём раствора до метки.

Спектр поглощения испытуемого растворав области длин волн от 220 нм до 380 нм должен иметь максимумы при 240 нм и 284 нм и 360 нм и минимумы при 262 нм и 330 нм.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 131 до 135 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл ацетона должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Растворы, содержащие диазепам и его примеси, защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Буферный раствор.* Калия дигидрофосфата раствор 0,025 М, доведённый натрия гидроксида раствором 8,5 % до pH 5,0.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 220:340:440.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 0,5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*.В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 0,5 мг фармакопейного стандартного образца диазепама для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В и Е, в 1,0 мл ПФ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А (нордазепам): 7-хлор-5-фенил-1,3-дигидро-*2H*-1,4-бензодиазепин-2-он [1088-11-5].

Примесь В: (2-бензоил-4-хлорфенил)-2-хлор-*N-*метилацетамид.

Примесь Е: 6-хлор-1-метил-4-фенилхиназолин-2(1*H*)-он.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель сферический октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём вводимой пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика диазепама. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Диазепам –1 (около 9 мин); примесь E – около 0,7; примесь A – около 0,8; примесь B – около 1,3.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, В и E используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу диазепама для идентификации пиков.

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

- *разрешение* (*R****S***) между пиками примеси Е и примеси А должно быть не менее 2,5;

- *разрешение* (*R****S***) между пиками примеси А и диазепама должно быть не менее 6,0.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие коэффициенты: примесь В – 1,3; примесь Е – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, В, Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают примеси, площадь пика которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (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 требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

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

\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 11,6 ЕЭ на 1 мг диазепама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 5 мг диазепама 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 0,200 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусного ангидрида 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 28,47 мг диазепама C16H13ClN2O.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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