**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клоназепам** |  | **ФС.2.1.0438** |
| **Клоназепам** |  |  |
| **Clonazepamum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H10ClN3O3 | М.м. 315,71 |
| [1622-61-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клоназепама C15H10ClN3O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Мало растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 клоназепама.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 237 до 241 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,3 г субстанции в 10 мл ацетона должен быть прозрачным. При возникновении голубого окрашивания раствор оставляют на 2 ч; раствор должен обесцветиться. Полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). К 0,5 г субстанции прибавляют 50 мл воды, встряхивают в течение 15 мин и фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 12–15 мкм.

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,6 г аммония фосфата в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М до 8,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—метанол—буферный раствор 100:420:480.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—метанол—вода 100:420:480.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В клоназепама, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца клоназепама, 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А и 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2-амино-5-нитрофенил)(2-хлорфенил)метанон [2011-66-7].

Примесь B: 3-амино-6-нитро-4-(2-хлорфенил)хинолин-2(1*H*)-он [55198-89-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл;  |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания клоназепама. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси В, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Клоназепам – 1 (около 7 мин); примесь В – около 2,1; примесь А – около 2,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика клоназепама должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А 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 0,1 %);

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

- примесь В – не более 0,1%.

Содержание примеси В в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙1∙10∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙100∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В;  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца примеси В клоназепама, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси В в стандартном образце примеси В клоназепама, %. |

Не учитывают пики, площадь которых составляет 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 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**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 0,275 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 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 31,57 мг клоназепама C15H10ClN3O3.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.