**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оксазепам** |  | **ФС.2.1.0531** |
| **Оксазепам** |  |  |
| **Oxazepamum** |  | **Взамен ФС 42-1825-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H11ClN2O2 | М.м. 286,71 |
| [604-75-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*RS*)-3-Гидрокси-5-фенил-7-хлор-1,3-дигидро-2*H-*1,4-бензодиазепин-2-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % оксазепама C15H11ClN2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Мало растворим в спирте 96 % и хлороформе, 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 оксазепама.

*2. Качественная реакция.* К 50 мг субстанции прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, кипятят в течение 2 мин и охлаждают до комнатной температуры. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на амины ароматические первичные с образованием оранжево-красного осадка (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

Растворы используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 3,48 г дикалия гидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН до 10,50 натрия гидроксида раствором 1 М, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Содержимое флакона стандартного образца оксазепама для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, C, D и E, растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора.

Примечание

Примесь A: (5*RS*)-5-фенил-7-хлор-4,5-дигидро-1*H-*1,4-бензодиазепин-2,3-дион [19554-95-1].

Примесь B: [(3*RS*)-2-оксо-5-фенил-7-хлор-1,2-дигидро-3*H-*1,4-бензодиазепин-3-ил]ацетат [1824-74-4].

Примесь C: 4-фенил-6-хлорхиназолин-2-карбальдегид [5958-05-4].

Примесь D: (2-амино-5-хлорфенил)(фенил)метанон [719-59-5].

Примесь E: 5-фенил-7-хлор-1,3-дигидро-2*H-*1,4-бензодиазепин-2-он 4-оксид [963-39-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, устойчивый к основаниям до pH 11, 5 мкм; |
| Температура колонки  | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 75 | 25 |
| 4–34 | 75 → 25 | 25 → 75 |
| 34–45 | 25 | 75 |
| 45–50 | 25 → 75 | 75 → 25 |
| 50–60 | 75 | 25 |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Оксазепам – 1 (около 15 мин); примесь E – около 0,7; примесь A – около 0,8; примесь B – около 1,2; примесь C – около 1,4; примесь D – около 2,0.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B, C, D и E используют хроматограмму раствора для идентификации пиков и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу оксазепама для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для идентификации пиков *разрешение (RS)* между пиками примесей E и A должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 4,0; примесь B – 1,1.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, C, D и E не должна превышать площадь пика оксазепама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика оксазепама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика оксазепама на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 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 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 105 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПа.

**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 или 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 0,25 г (точная навеска) субстанции в смеси уксусная кислота безводная—уксусный ангидрид 10:90 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,67 мг оксазепама C15H11ClN2O2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.