**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зопиклон** |  | **ФС.2.1.0675** |
| **Зопиклон** |  |  |
| **Zopiclonum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C17H17ClN6O3 | М.м. 388,81 |
| [43200-80-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(5*RS*)-7-Оксо-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиразин-5-ил](4-метилпиперазин-1-карбоксилат).

Cодержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % зопиклона C17H17ClN6O3.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм

**Растворимость.** Легко растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

\*Растворяется в разбавленных растворах минеральных кислот.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца зопиклона.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 303 нм с удельным показателем поглощения от 340 до 380.

*Раствор хлористоводородной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 900 мл воды, прибавляют 3,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От −0,05° до +0,05° (1 % раствор субстанции в диметилформамиде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл диметилформамида не должен превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 или BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 8,1 г натрия лаурилсульфата и 1,6 г натрия дигидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,5, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 38:62.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 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 стандартного образца примеси B.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси B, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: [(5*RS*)-7-оксо-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиразин-5-ил](4-метилпиперазин-1-карбоксилат 4-оксид), [43200-96-0].

Примесь B: (7*RS*)-7-гидрокси-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиразин-5-он, [43200-81-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 303 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика зопиклона. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Зопиклон – 1   
(27–31 мин); примесь B – около 0,1; примесь A – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси B используют относительное время удерживания соединения и хроматограмму раствора стандартного образца примеси B.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и зопиклона должно быть не менее 3,0.

При необходимости корректируют pH подвижной фазы фосфорной кислотой разведённой 10 % до 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси B (не более 0,2 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**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 в испытании «Сульфатная зола», 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 0,3 г (точная навеска) субстанции в смеси 10 мл уксусной кислоты безводной и 40 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 38,88 мг зопиклона C17H17ClN6O3.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.