МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Диазепам, ФС**

**раствор для внутривенного**

**и внутримышечного введения Взамен ФС 42-3220-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диазепам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества диазепама C16H13ClN2O.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или с желтовато-зеленоватым оттенком жидкость.

**Подлинность**. *1. Спектрофотометрия*. Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 430 нм должен иметь максимумы при 242 нм и 284 нм («Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности поглощения при УФ-детекции при 366 нм и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А («Родственные примеси»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY2 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Этилацетат – гексан 1:1.

*Раствор для детектирования*. 10 % раствор серной кислоты в этаноле.

*Испытуемый раствор А*. Объем препарата, содержащий 10 мг диазепама, помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл воды и 3,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Затем прибавляют 30 мл эфира и взбалтывают в течение 10 мин. Выдерживают раствор до разделения слоев. Нижний слой отбрасывают, а верхний эфирный слой фильтруют и выпаривают на роторном испарителе досуха. Полученный сухой остаток растворяют в 2 мл этанола.

*Испытуемый раствор Б*. 1 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Испытуемый раствор В*. 1 мл испытуемого раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Раствор сравнения А*. 5 мг стандартного образца диазепама помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в этаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б*. 5 мг стандартного образца примеси D диазепама помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в этаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь D диазепама: [(2-Метиламино)-5-хлор]фенилметанон, CAS 1022-13-5.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора Б (1 мкг) и раствора сравнения А (1 мкг), по 5 мкл испытуемого раствора А (25 мкг), раствора сравнения Б (0,5 мкг) и испытуемого раствора В (0,125 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру, насыщенную ПФ в течение 1 ч, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм. Далее пластинку опрыскивают раствором для детектирования, нагревают при 105 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 366 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если отношение величины *Rf* диазепама к величине *Rf* примеси D диазепама не менее 0,35.

Зона адсорбции примеси D диазепама на хроматограмме испытуемого раствора А по совокупности величины и интенсивности поглощения в УФ-свете не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 2 %).

Любая другая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А по совокупности величины и интенсивности поглощения в УФ-свете не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора В (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Извлекаемый объем**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

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

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Растворитель*. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 300 мл спирта 95 %, прибавляют 2,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. Срок годности 14 сут.

*Испытуемый раствор*. Точный объем препарата, содержащий около 10 мг диазепама, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца диазепама помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 150 мл спирта 95 % и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. Растворитель.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание диазепама C16H13ClN2O в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца диазепама, мг; |
|  | *V* | – | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание диазепама в стандартном образце диазепама, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество диазепама в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.