**Мидазолам,** **раствор для внутривенного ФС**

**и внутримышечного введения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мидазолам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мидазолама C18H13ClFN3.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания действующего вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания мидазолама на хроматограмме раствора стандартного образца мидазолама («Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум при 258 нм.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 25,0 мг мидазолама, повещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

 Прозрачность. Опалесценция препарата не должна превышать эталон сравнения I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

 **Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном В9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 2,8 до 3,8 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

 **Механические включения**

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

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

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

*Буферный раствор.* В мерный стакан вместимостью 1 л помещают 7,7 г аммония ацетата, растворяют в 500 мл воды, добавляют 10 мл тетрабутиламмония гидроксида раствора 40 %, доводят значение рН уксусной кислотой ледяной до 5,3±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 44:56.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 5,0 мг мидазолама помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор используют через 2 ч после приготовления.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца мидазолама для проверки пригодности системы (содержит примеси А, В, Е, G и Н) растворяют в 1,0 мл метанола.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание:

Примесь А: (6*RS*)-1-Метил-6-(2-фторфенил)-8-хлор-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин, CAS 59468-07-4;

Примесь B: (6*RS*)-1-Метил-6-(2-фторфенил)-8-хлор-6*H*-имидазо[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин, CAS 59469-74-8.

Примесь Е: 1-[(2*RS*)-5-(2-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-ил]метанамин, CAS 59467-64-0.

Примесь G: 1-Метил-6-фенил-8-хлор-4*H*-имидазо[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин, CAS 59467-86-6.

Примесь Н: 2-Метил-4-(2-фторфенил)-6-хлорхиназолин, CAS 119401-13-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 ×4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика мидазолама. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Мидазолам – 1 (около 15,5 мин); примесь Е – около 0,54; примесь А – около 0,9; примесь G – около 1,16; примесь Н – около 1,59; примесь В – около 1,96.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками мидазолама и примесью А должно быть не менее 2,0;

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* пика (*AS*) мидазолама должен быть не более 2,0.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков каждой из примеси А, В, Е, G и H не должна более чем в 0,5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 1,25-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 3,75-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объем**. В соответствии ОФС «Извлекаемый объем».

 **Бактериальные эндотоксины.** Не более 10 ЕЭ на 1 мг мидазолама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

 **Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца мидазолама.*Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца мидазолама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют раствор стандартного образца мидазолама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца мидазолама:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мидазолама должно быть не более 2,0 % (6 определений);

 – *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мидазолама, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) мидазолама должен быть не более 2,0.

 Содержание мидазолама. C18H13ClFN3 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца мидазолама ; |
|  | *V1* | − | объём препарата, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мидазолама, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание мидазолама в стандартном образце мидазолама %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание мидазолама в препарате, мг/мл. |

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