МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Мидазолам ФС**

**Мидазолам**

**Midazolamum Вводится впервые**

1-Метил-6-(2-фторфенил)-8-хлор-4*H*-имидазо[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин



|  |  |
| --- | --- |
| C18H13ClFN3 | М.м. 325,77 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % мидазолама C18H13ClFN3 в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. От белого до желтоватого цвета кристаллический порошок.

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

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в 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 стандартного образца мидазолама.

*2.* *ТСХ.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца мидазолама (раздел «Родственные примеси. Примесь С).

*3. Качественная реакция*. В тигель помещают 90 мг субстанции, прибавляют 0,3 г натрия карбоната безводного и прокаливают до получения почти белого остатка, охлаждают до комнатной температуры. Полученный остаток растворяют в 5 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и фильтруют. К 1 мл полученного фильтрата прибавляют 1 мл воды; полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 161 до 164 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**\*Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М должен быть прозрачным. (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**

***Примесь С.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* Пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—вода—метанол—этилацетат 2:15:20:80.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца мидазолама.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 8 мг стандартного образца мидазолама, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мидазолама примеси С.* Содержимое виалы, содержащей мидазолама примесь С, растворяют в 2,0 мл метанола.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 40 мг субстанции в 1,0 мл раствора стандартного образца мидазолама примеси С.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А, испытуемого раствора Б, раствора стандартного образца мидазолама, раствора стандартного образца мидазолама примеси С и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы обнаруживаются две четкие зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси С, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца мидазолама примеси С (не более 0,1 %).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 7,7 г аммония ацетата в воде, добавляют 10 мл тетрабутиламмония гидроксида раствора 40 %, доводят значение рН уксусной кислотой ледяной до 5,3. 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.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

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

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 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 | 2,5-кратное от времени удерживания пика мидазолама. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и прилагаемые к стандартному образцу мидазолама для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Мидазолам – 1 (около 17 мин); примесь Е – около 0,5; примесь А – около 0,9; примесь G – около 1,2; примесь H – около 1,9; примесь B – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками мидазолама и примесью A должно быть не менее 3.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 2,0; примесь Е – 2,0; примесь Н – 1,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пиков каждой из примеси А, Е, G и H не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают (в вакууме) до постоянной массы при температуре 105 °С.

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

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

Для приготовления основного раствора мидазолама с концентрацией 10 мг/мл к 10 мг субстанции (точная навеска) прибавляют 1 мл пропиленгликоля, разбавленного водой для ЛАЛ-теста в соотношении 9:1 и нагретого до 70 °С. Раствор интенсивно перемешивают на вихревой мешалке до полного растворения. Для проведения анализа исходный раствор субстанции с концентрацией 10 мг/мл используют свежеприготовленным и разводят его водой для ЛАЛ-теста.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота»

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,29 мг мидазолама C18H13ClFN3.

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

\*Проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.