**Рокурония бромид** **ФС**

**Рокурония бромид**

Rocuronii bromidum Вводится впервые

1-[17β-(Ацетилокси)-3α-гидрокси-2β-(морфолин-4-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ий бромид



|  |  |
| --- | --- |
| C32H53BrN2O4 | М.м.  609,7 |

Cодержит не менее 99,0% и не более 101,0 % рокурония бромида C32H53BrN2O4 в пересчете на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок. \*Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в хлористом метилене, легко растворим в воде и в этаноле.

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 рокурония бромида.

*2.* *Качественная реакция.* Субстанция должна давать реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение**. От +28,5  до +32,0 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,05 М, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды, свободной от диоксида углерода должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**рН**. От 8,9 до 9,5 (1 % раствор субстанции в воде, свободной от диоксида углерода, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 4,53 г тетраметиламмония гидроксида, растворяют в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,40±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 10:90.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 100 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* 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 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца рокурония для идентификации пиков (содержащего примеси А, В, С, F, G и Н), растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: [3α-гидрокси-2β-(морфолин-4-ил)-16β-(пирролидин-1-ил)-5α-андростан-17β-ил]ацетат, CAS 119302-24-8;

примесь В: 1-[3α,17β-бис(ацетилокси)-2β-(морфолин-4-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ий бромид, CAS 122483-73-2;

примесь С: 1-[3α,17β-дигидрокси)-2β-(морфолин-4-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ий бромид, CAS 119302-86-2;

примесь D: 1-[3α-(ацетилокси)-17β-гидрокси-2β-(морфолин-4-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ий бромид, CAS 1190105-63-5;

примесь Е: 1-[17β-(ацетилокси)-3α-гидрокси-2β-(пирролидин-1-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ий бромид, CAS 1190105-65-7;

примесь F: 1-[3α,17β-бис(ацетилокси)-2β-(пирролидин-1-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ий бромид, CAS 1190105-66-8;

примесь G: 2β-(морфолин-4-ил)-16β-(пирролидин-1-ил)-5α-андростан-3α,17β-диол, CAS 119302-20-4;

примесь Н: 1-[17β-(ацетилокси)-2-(морфолин-4-ил)-3-оксо-5α-андрост-1-ен-16β-ил]-1-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ий бромид, CAS 1190105-67-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 мм × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 5мкл |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор, стандартный раствор и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы (содержащей примеси А, В, С, F, G и Н)и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу рокурония для идентификации пиков примесей.

*Относительное время удерживания соединений*. Рокуроний – 1 (около 9 мин); примесь А – около 0,20; примесь G – около 0,40; примесь F- около 0,75; примесь В – около 0,80; примесь Н – около 0,95; примесь С – около 1,20.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиками примеси Н и рокурония должно быть не менее 3,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,5; примесь F – 1,3; примесь G – 0,4; примесь Н – 0,4.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В и С не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (0,2 %);

- площадь пиков каждой из примесей F, G и Н не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика основного вещества на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 4,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,063 г натрия гидрокарбоната и 0,212 г натрия карбоната безводного, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 20,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 15 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают около 0,824 г (точная навеска) натрия хлорида, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают около 0,824 г (точная навеска) натрия хлорида и 0,644 г (точная навеска) натрия бромида, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 50 мм × 4 мм, анионообменная смола, 13 мкм; |
| Колонка | 250 мм × 4 мм, анионообменная смола, 13 мкм; |
| Температура | колонки 25 °С;  детектора 30 °С |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический детектор, 100 μS/V с использованием саморегенерируемого электролитического подавителя; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Хлорид – около 1,7 мин; бромид – около 2,8 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками бромида и хлорида должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание хлоридов.* На хроматограмме раствора сравнения:

- площадь пика хлоридов не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %).

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 2,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 5 ЕЭ на 1 мг рокурония бромида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,40 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл уксусной кислоты ледяной 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 60,97 мг рокурония бромида C32H53BrN2O4.

**Хранение**. В защищенном от света месте, в герметичном контейнере, при температуре не выше минус 15 ºС.

\*Приводится для информации.