**Цисатракурия безилат ФС**

**Цисатракурия безилат**

**Cisatracurii besilas Вводится впервые**

(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-2,2'-{Пентан-1,5-диилбис[окси(3-оксопропан-3,1-диил)]}бис{1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий} бис(бензолсульфонат)



|  |  |
| --- | --- |
| C65H82N2O18S2 | М.м.1243,5 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % цисатракурия безилата C65H82N2O18S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в этаноле, легко растворим в метиленхлориде, растворим 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 цисатракурия безилата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика цисатракурия на хроматограмме раствора стандартного образца цисатракурия безилата (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От –60 до –54 в пересчете на безводное вещество (1 % раствор субстанции в ацетонитриле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 4,0 до 5,5 (0,7 % раствор субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

**Метилбензолсульфонат*.*** Не более 0,001 %.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 45:55.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 30 мг (точная навеска) стандартного образца метилтозилата, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В делительнуюворонку помещают 1 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 25 мкл раствора внутреннего стандарта, 25 мл воды и энергично встряхивают. К полученному раствору прибавляют 25 мл этилацетата и энергично встряхивают в течение 2 мин, оставляют до полного разделения слоёв. Органический слой выпаривают досуха в токе воздуха. Полученный сухой остаток растворяют в 5,0 мл ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком до растворения.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 30 мг метилбензолсульфоната, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 млпомещают2,0 мл *стандартного раствора А*, 5,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика метилбензолсульфоната. |

Хроматографируют стандартный раствор В и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора В:

– *разрешение (RS)* между пиками метилбензолсульфоната и метилтозилата должно быть не менее 3,0;

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

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

Содержание метилбензолсульфоната в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B1* | – | отношение площади пика метилбензолсульфоната к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B0* | – | отношение площади пика метилбензолсульфоната к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора В; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска метилбензолсульфоната, мг; |
|  | *P* | – | содержание метилбензолсульфоната в метилбензолсульфонате, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

***Другие примеси***

*Буферный раствор*. В 984 мл воды растворяют 32,8 г аммония формиата и прибавляют 16 мл муравьиной кислоты безводной.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 20:20:60.

*Растворитель.* Смешивают 200 мл ацетонитрила, 200 мл метанола и 600 мл воды, прибавляют 0,4 мл муравьиной кислоты безводной.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 70 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цисатракурия безилата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 70 мг (точная навеска) стандартного образца цисатракурия безилата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 7,0 мг стандартного образца цисатракурия безилата смеси для проверки пригодности хроматографической системы, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (1*R*,2*R*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-(2-карбоксиэтил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий, CAS 1075727-06-8;

примесь В: (1*R*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2,2-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий, CAS 732929-47-4;

примесь С: (1*R*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин , CAS 85-63-2;

примесь D: (1*R*,2*R*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-2-(3-метокси-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий, CAS 1075726-87-2;

примесь F: (1*R*,2*S*)-2-{[(3-(5-Гидроксипентил)окси]-3-оксопропил}-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий, CAS 1100676-15-0 (1*R*,2*R*);

примесь L: (1*R*,2*R*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-[3-(3-{[5-({3-[(1*R*,2*R*)-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2-ий-2(1*H*)-ил]пропаноил}окси)пентил]окси}-3-оксопропил)-3-оксопропил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий;

примесь N: (1*R*,2*S*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-2-(3-{[(проп-2-еноилокси)пентил]окси}-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий;

примесь O: (1*R*,2*R*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-2-(3-{[(проп-2-еноилокси)пентил]окси}-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий, CAS 119403-01-9;

примесь Р: (1R,2S)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-(3-{[5-({3-[(1R)-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропаноил}окси)пентил]окси}-3-оксопропил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий; CAS 2024603-92-5 (безилат);

примесь Q: (1*R*,2*R*)-1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-2-(3-{[5-({3-[(1*R*)-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]пропаноил}окси)пентил]окси}-3-оксопропил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий;

примесь S: (1*R*,2*R*)-2-{[(3-(5-Гидроксипентил)окси]-3-оксопропил}-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий, CAS 1100676-15-0;

примесь V: (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*S*)-2,2'-{Пентан-1,5-диилбис[окси(3-оксопропан-3,1-диил)]}бис{1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий}, CAS 96946-44-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика цисатракурия. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца цисатракурия безилата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Цисатракурий – 1; примесь А – около 0,14; примесь В – около 0,16; примесь С – около 0,20; примесь D – около 0,23; примесь F – около 0,29; примесь S – около 0,29; примесь V – около 0,87; примесь Р – 1,17; примесь N – около 1,28; примесь Q – около 1,39; примесь L – около 1,46; примесь O – около 1,56.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками цисатракурия и примеси V должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) цисатракурия должен быть не более 1,7.

На хроматограмме растворастандартного образца цисатракурия безилата *относительное стандартное отклонение* площади пика цисатракурия должно быть не более 1,5 % ( 6 определений).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цисатракурия безилата на хроматограмме раствора стандартного образца цисатракурия безилата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца цисатракурия безилата, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание цисатракурия безилата в стандартном образце цисатракурия безилата, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примеси А, В и S – не более 0,2 %;

– примеси D и L – не более 0,4 %;

– примеси F, N и P – не более 0,5 %;

– примесь С – не более 0,6 %;

– примесь Q – не более 0,7 %;

– примесь V – не более 0,8 %;

– примесь O – не более 1,0 %;

– любая другая примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 3,0 %.

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод Фишера). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые 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 8,3 ЕЭ на 1 мг цисатракурия безилата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца цисатракурия безилата и испытуемый раствор.

Содержание цисатракурия безилата C65H82N2O18S2 в субстанции в процентах ($X$)в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика цисатракурия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цисатракурия на хроматограмме раствора стандартного образца цисатракурия безилата; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цисатракурия безилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цисатракурия безилата в стандартном образце цисатракурия безилата, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\* Приводится для информации.