МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Рокурония бромид, ФС**

**раствор для внутривенного введения**

**Рокурония бромид,**

**раствор для внутривенного введения**

**Rocuronii bromidi**

**solutio pro intravenosa Вводится впервые**

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

Содержит не менее 92,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества рокурония бромида C32H53BrN2O4.

**Описание**. Прозрачный раствор от бесцветного до светло-коричневого или коричневато-желтого цвета.

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания рокурония бромида на хроматограмме раствора стандартного образца рокурония бромида (раздел «Количественное определение»).

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 г натрия бромида, растворяют в 25 мл воды и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Уксусной кислоты раствор 4 М.* Растворяют 10 мл уксусной кислоты ледяной в 35 мл воды.

*Буферный раствор.* Растворяют 20 мг натрия ацетата и 33 мг натрия хлорида в 10 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислоты раствором 4 М до 4,0±0,5.

*Испытуемый раствор.* Рокурония бромида раствор с концентрацией 10 мг/мл.

*Стандартный раствор*. Около 10 мг стандартного образца рокурония бромида растворяют в 1 мл буферного раствора.

*Раствор стандартного образца векурония бромида.* Около 10 мг стандартного образца векурония бромида, растворяют в 1 мл буферного раствора.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 0,1 мл стандартного раствора и 0,1 мл раствора стандартного образца векурония бромида в 1 мл буферного раствора.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (20 мкг), стандартного раствора (20 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (по 2 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат 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 при комнатной температуре в течение 30 мин, помещают на 1 с в раствор для детектирования (раствор 0,5 г йода в 100 мл метанола и 100 мл метиленхлорида), помещают в вытяжной шкаф для равномерного удаления следов йода и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, по положению и интенсивности окраски должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме стандартного раствора.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 или B5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 3,8 до 4,2 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмолярность.** От 270 до 330 мОсм/л (ОФС «Осмолярность»).

**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.* Растворяют 4,53 г тетраметиламмония гидроксида, в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % 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 100:900.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий около 10 мг рокурония бромида и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 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.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора 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 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 | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используются хроматограммы 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.

*Относительное время удерживания соединений*. Рокуроний – 1 (около 8 мин); примесь А – около 0,2; примесь G – около 0,44; примесь F- около 0,75; примесь В – около 0,8; примесь Н – около 0,95; примесь С – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (Rs)* между пиками рокурония и примеси С должно быть не менее 3,5;

*- отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиками рокурония и примеси Н должно быть не менее 1,5;

*- фактор асимметрии* пика (*AS*) рокурония должен быть не более 3,0;

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику рокурония, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,47; примесь F – 1,26; примесь G – 0,43; примесь Н – 0,35.

*Допустимое содержание примесей*

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

Примеси С должно быть не более 3,0 %, любой другой примеси – не более 0,15 %, суммы примесей кроме примеси С – не более 0,5%.

Пики, соответствующие растворителям, пики примесей с относительным временем удерживания менее 0,2 и пики примесей, содержание которых менее 0,05 % не учитывают.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 5,0 ЕЭ на 1 мг рокурония бромида (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 рокурония бромида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг стандартного образца рокурония бромида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца рокурония бромида.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца рокурония бромида:

*- фактор асимметрии* пика (*AS*) рокурония должен быть не более 2,0;

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

Содержание рокурония бромида C32H53BrN2O4 в препарате, в процентах (*Х*) от заявленного вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | площадь пика рокурония бромида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рокурония бромида на хроматограмме раствора стандартного образца рокурония бромида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца рокурония бромида, мг; |
|  | *P* | − | содержание рокурония бромида в стандартном образце рокурония бромида, %; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное содержание рокурония бромида в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре 2-8 ºС. Не замораживать.