МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Атракурия безилат** |  | **ФС** |
| **Атракурия безилат** |  |  |
| **Atracurii besilas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 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)  Состоит из смеси *цис*-*цис*, *цис*-*транс* и *транс*-*транс* изомеров. | |
|  | |
| C65H82N2O18S2 | М.м. 1243,5 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % атракурия 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 спирте 96 %, метиленхлориде и ацетонитриле, 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 атракурия безилата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания трёх основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков *транс-транс*, *транс-цис* и *цис-цис* изомеров атракурия на хроматограмме раствора стандартного образца атракурия безилата (раздел «Количественное определение»).

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 7,0 (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

***1. Примесь J.*** Не более 0,001 %.

*Буферный раствор.* Растворяют 10,2 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,10±0,05 и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 50:200:750.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 200:300:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) метилбензолсульфоната (примесь J), растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,05 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Температура образца | 5 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 217 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 80 | 20 |
| 5 – 15 | 80 → 75 | 20 → 25 |
| 15 – 25 | 75 | 25 |
| 25 – 30 | 75 → 55 | 25 → 45 |
| 30 – 38 | 55 → 0 | 45 → 100 |
| 38 – 45 | 0 | 100 |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Примесь J – 1 (около 25 мин); *транс-транс* изомер атракурия – около 1,52.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*-* *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси J должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика примеси J должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси J, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание примеси J в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси J на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси J на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска метилбензолсульфоната, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в метилбензолсульфонате, %. |

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь J» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца атракурия безилата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) стандартного образца атракурия безилата, растворяют в ПФА 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 ПФА до метки.

*Стандартный раствор.* Растворяют 2 мг стандартного образца для идентификации пиков примесей атракурия безилата (содержит примеси A 1, А 2, В, C 1, C 2, D 1, D 2, E, G и K) в 2 мл ПФА.

*Раствор стандартного образца для идентификации примеси F.* Растворяют 2 мг стандартного образца для идентификации примеси F атракурия безилата в 2 мл ПФА.

Примечание

Примесь А 1: (*транс*-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-{3-[{5-[(3-{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 А 2: *цис*-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-{3-[{5-[(3-{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 В: (пентан-1,5-диил)бис[3-(1-{(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)пропаноат], CAS 64228-77-9;

Примесь С 1: *транс*-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 С 2: *цис*-(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.

Примесь D 1: *транс*-2-{[(3-(5-гидроксипентил)окси]-3-оксопропил}-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий.

Примесь D 2: *цис*-(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.

Примесь E: 1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-(2-карбоксиэтил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий; CAS 1075727-04-6.

Примесь F: 1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2,2-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий; CAS 3767-40-6 (иодид).

Примесь G: 1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин; CAS 1699-51-0.

Примесь Н 1: *цис-транс*-2,2'-{гексан-1,6-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}.

Примесь Н 2: *цис*-*цис*-2,2'-{гексан-1,6-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}.

Примесь I 1: *цис-транс*-2,2'-{(3-метилпентан-1,5-диил)бис[окси(3-оксопропан-3,1-диил)]}бис{1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий}.

Примесь I 2:*цис*-*цис*-2,2'-{(3-метилпентан-1,5-диил)бис[окси(3-оксопропан-3,1-диил)]}бис{1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ий}.

Примесь K: 2,2'-{гексан-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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 80 | 20 |
| 5–15 | 80 → 40 | 20 → 60 |
| 15–25 | 40 | 60 |
| 25–30 | 40 → 0 | 60 → 100 |
| 30–45 | 0 | 100 |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор стандартного образца для идентификации примеси F, раствор стандартного образца атракурия безилата, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. *Цис-цис* изомер атракурия – 1 (около 30 мин); примесь E – около 0,2; примесь F – около 0,25; примесь G – около 0,3; примесь D 1 – около 0,45; примесь D 2 – около 0,5; *транс-транс* изомер атракурия – около 0,8; *цис-транс* изомер атракурия – около 0,9; примесь A 1 – около 1,04; примесь I 1 – около 1,07; примесь Н 1 – около 1,07; примесь A 2 – около 1,08; примесь K 1 – около 1,09; примесь I 2 – около 1,12; примесь Н 2 – около 1,12; примесь K 2 – около 1,12; примесь B – около 1,15; примесь C 1 – около 1,2; примесь C 2 – около 1,3.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A 1, A 2, B, C 1, С 2, D 1, D 2, E, G и K используют хроматограмму стандартного раствора и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу для идентификации пиков примесей атракурия безилата. Для идентификации пика примеси F используют хроматограмму раствора стандартного образца для идентификации пика примеси F и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу для идентификации пика примеси F атракурия безилата.

Примечание. Среди соединений с относительным временем удерживания в интервале 1,07 – 1,09 основным является пик примеси A 2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца атракурия безилата:

*- разрешение (RS)* между пиками *транс-транс* изомера и *цис-транс* изомера атракурия должно быть не менее 1,5;

*- разрешение (RS)* между пиками *цис-транс* изомера и *цис-цис* изомера атракурия должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси A 1 и *цис-цис* изомера атракурия должно быть не менее 1,2.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси G умножают на 0,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси E не должна более чем в 1,5 раза превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

- сумма площадей пиков двух изомеров каждой из примесей A и D не должна более чем в 1,5 раза превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

- сумма площадей пиков двух изомеров примеси C не должна превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика каждой из примесей F и G не должна превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- сумма площадей пиков изомеров примесей Н, I и K не должна превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 суммы площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 3,5 раза превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 суммы площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Компонентный состав.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими уточнениями.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

*Допустимое содержание компонентов:*

- *цис-цис* изомер атракурия – не менее 55 % и не более 60 %;

- *цис-транс* изомер атракурия – не менее 34,5 % и не более 38,5 %;

- *транс-транс* изомер атракурия – не менее 5,0 % и не более 6,5 %.

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). 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.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,8 ЕЭ на 1 мг атракурия безилата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси. Другие примеси».

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | сумма площадей пиков *транс-транс*, *транс-цис* и *цис-цис* изомеров атракурия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | сумма площадей пиков *транс-транс*, *транс-цис* и *цис-цис* изомеров атракурия на хроматограмме раствора стандартного образца атракурия безилата; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца атракурия безилата, мг; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание атракурия безилата в стандартном образце атракурия безилата, %. |

**Хранение.** В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\* Приводится для информации.