

# ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

## «АТРАКУРИЯ БЕСИЛАТ»

XX/2018: 1970

Введена в действие с [REDACTED] 2018 года  
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь  
от [REDACTED] № [REDACTED]

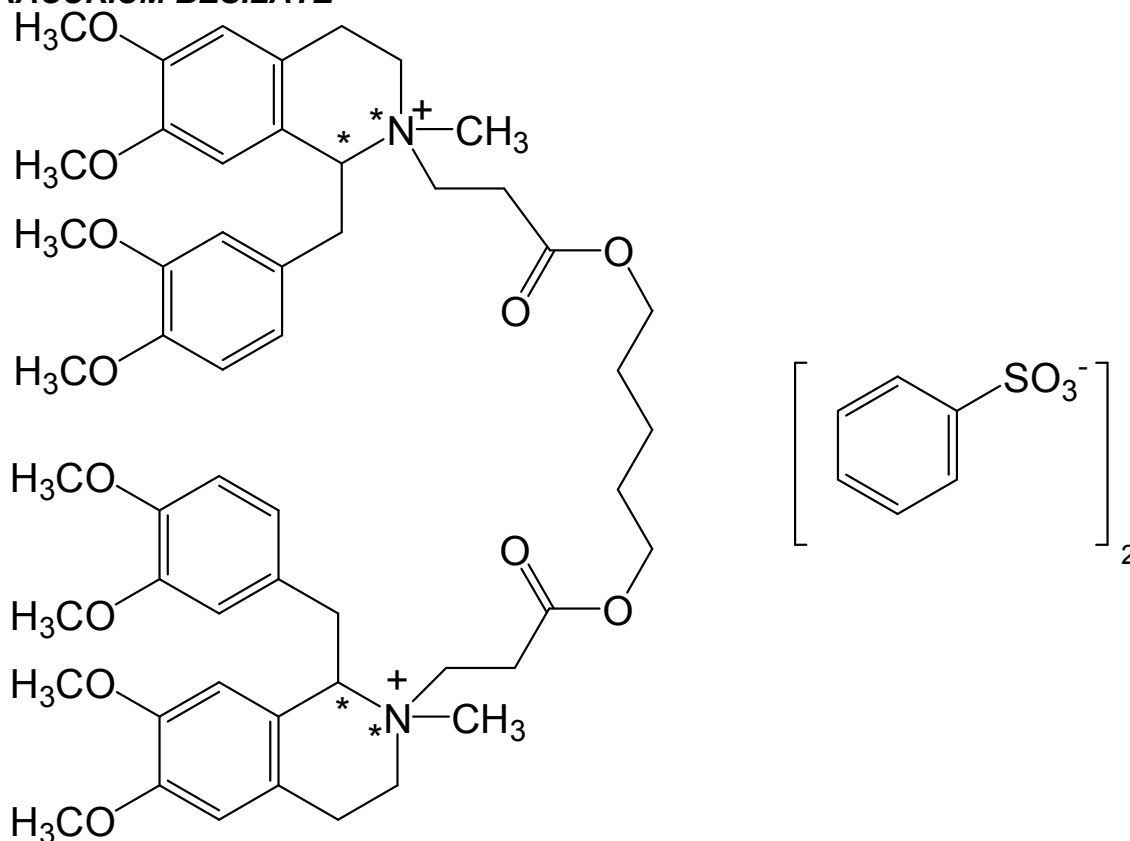
Новая статья  
Разработана на основе частной фармакопейной  
статьи Европейской фармакопеи 04/2016:1970  
*Atracurium besilate*

XXI/2018:1970

### АТРАКУРИЯ БЕСИЛАТ

*Atracurii besilas*

#### ATRACURIUM BESILATE



**C<sub>65</sub>H<sub>82</sub>N<sub>2</sub>O<sub>18</sub>S<sub>2</sub>**  
[64228-81-5]

**М.м. 1243**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь *цис-цис*, *цис-транс* и *транс-транс* изомеров 2,2'-[пентан-1,5-диилбис[окси(3-оксопропан-1,3-диил)]]бис[1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин]добензолсульфонат.

*Содержание*: не менее 96,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

## ПРОИЗВОДСТВО

Необходимо учитывать, что алкилбензолсульфонаты являются генотоксичными соединениями и могут присутствовать в качестве примесей в атракурия бесилате. При разработке производственного процесса необходимо учитывать принципы управления рисками качества, принимая во внимание требования к качеству исходных материалов, мощности производственного процесса и валидации. Производитель может использовать метод, описанный в статье 2.5.41. *Метил-, этил- и изпропилбензолсульфонат в фармацевтических субстанциях*.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок. Слегка гигроскопичен.

Растворим в воде, очень легко растворим в ацетонитриле, в 96 % спирте и в метиленхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение*: ФСО атракурия бесилата.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные как указано в разделе «Количественное определение».

*Результаты*: на хроматограмме испытуемого раствора (а) обнаруживаются три основных пика изомеров, соответствующих по времени удерживания трем пикам изомеров на хроматограмме раствора сравнения (а).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>7</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор (а).* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b).* 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (a).* 50,0 мг ФСО атракурия бесилата растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (c).* 20,0 мг метилбензолсульфоната Р растворяют в ацетонитриле Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 50 мкл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (d).* 2,0 мг ФСО атракурия для идентификации пиков (содержит примеси А1, А2, В, С1, С2, D1, D2, Е, G и К) растворяют в 2,0 мл подвижной фазы А.

*Раствор сравнения (e).* 2,0 мг ФСО атракурия для идентификации примеси F растворяют в 2,0 мл подвижной фазы А.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным, для хроматографии Р (размер частиц 5 мкм);

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смесь из метанола Р, ацетонитрила Р и раствора 10,2 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенного кислотой фосфорной Р до рН 3,1 (5:20:75, об/об/об);

– подвижная фаза В: смесь из ацетонитрила Р, метанола Р и раствора 10,2 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенного кислотой фосфорной Р до рН 3,1 (20:30:50, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—5	80	20
5—15	80 → 40	20 → 60
15—25	40	60
25—30	40 → 0	60 → 100
30—45	0	100

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (a) и растворов сравнения (a), (b), (d) и (e).

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей А1, А2, В, С1, С2, D1, D2, Е, G и К, используя хроматограмму раствора сравнения (d) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО атракурия для идентификации пиков; идентифицируют пик примеси F, используя хроматограмму раствора сравнения (e) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО атракурия для идентификации примеси F.

*Относительное удерживание* (по отношению к цис-цис изомеру атракурия, время удерживания — около 30 мин): примесь Е — около 0,2; примесь F — около 0,25; примесь G — около 0,3; примесь D1 — около 0,45; примесь D2 — около 0,5; транс-транс изомер атракурия — около 0,8; цис-транс изомер атракурия — около 0,9; примесь А1 — около 1,04; примесь I1 — около 1,07; примесь H1 — около 1,07 (плечо на фронтальной части пика примеси А2); примесь А2 (основной изомер) — около 1,08; примесь К1 — около 1,09 (плечо на хвосте пика А2); примесь I2 (основной изомер) — около 1,12; примесь H2 (основной изомер) —

около 1,12; примесь K2 (основной изомер) — около 1,12; примесь В — около 1,15; примесь С1 — около 1,2; примесь С2 (основной изомер) — около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы:*

– *разрешение*: не менее 1,5 между пиками *транс-транс* изомера атракурия и *цис-транс* изомера атракурия и не менее 1,5 между пиками *цис-транс* изомера атракурия и *цис-цис* изомера атракурия на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *коэффициент разделения пиков*: не менее 1,2 ( $H_p$  — высота пика примеси А1 относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси А1 и пик *цис-цис* изомера атракурия на хроматограмме раствора сравнения (d)).

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси G — 0,5):

– *примесь E* (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси E, не должна превышать 1,5-кратную сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси A, D* (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей пиков 2 изомеров примеси A и сумма площадей пиков 2 изомеров примеси D не должны превышать 1,5-кратную сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примесь C* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей пиков 2 изомеров примеси C не должна превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси F, G* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям F и G, не должны превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси H, I, K* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) суммы площадей пиков изомеров примесей H, I, K не должны превышать сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия и пиков примесей A, C, D E, F, G, H, I и K, не должна превышать 0,1-кратную сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 3,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия, не должна превышать 3,5-кратную сумму площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,05 суммы площадей пиков *цис-цис*, *транс-транс* и *цис-транс* изомеров атракурия на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Примесь J.** Жидкостная хроматография (2.2.29) как указано в испытании «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– подвижная фаза:

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
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

– спектрофотометрический детектор, длина волны 217 нм;

– объем вводимой пробы: по 100 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (c).

Время удерживания: примесь J — около 25 мин; транс-транс изомер атракурия — около 38 мин.

Предельное содержание примесей:

– примесь J (0,0010 % (10 ppm)): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика, соответствующего примеси J, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

**Изомерный состав.** Жидкостная хроматография (2.2.29) как указано в испытании «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями. Используют метод нормализации.

Условия хроматографирования:

– объем вводимой пробы: 20 мкл испытуемого раствора (a).

Предельное содержание примесей:

– цис-цис изомер атракурия: не менее 55,0 % и не более 60,0 %;

– 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** (2.5.12). Не более 5,0 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**#Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$  в процентах рассчитывают исходя из суммы площадей пиков, соответствующих 3 изомерам.

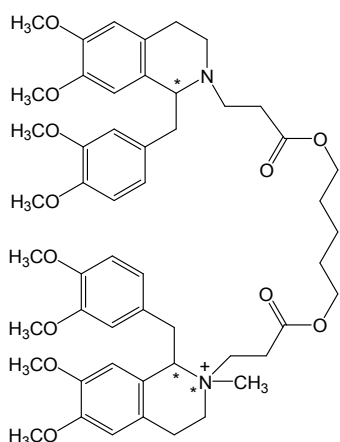
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

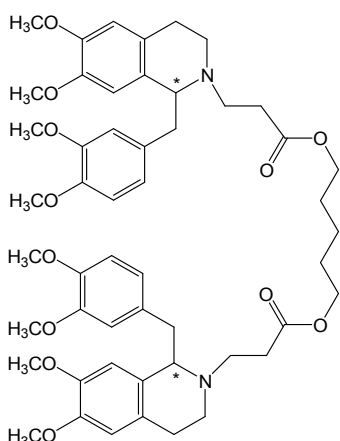
## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: A, C, D, E, F, G, H, I, J, K.*

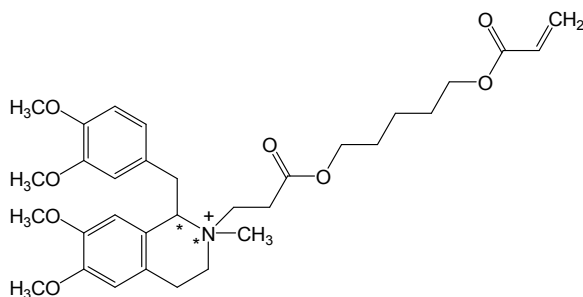
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого, нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *B.*



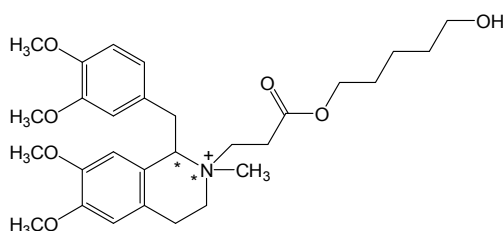
**A.** 1-(3,4-Диметоксибензил)-2-[13-[1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-3,11-диоксо-4,10-диоксатридецил]-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (A1 — *транс*-изомер, A2 — *цис*-изомер).



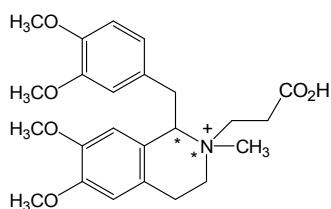
**B.** Пентан-1,5-диилбис[3-[1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]пропаноат].



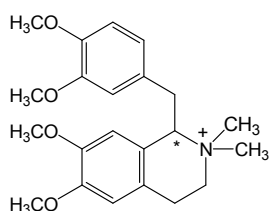
С. 1-(3,4-Диметоксибензил)-2-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридек-12-енил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (С1 — *транс*-изомер, С2 — *цис*-изомер).



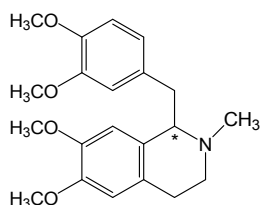
Д. 1-(3,4-Диметоксибензил)-2-[3-[(5-гидроксипентил)окси]-3-оксопропил]-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (D1 — *транс*-изомер, D2 — *цис*-изомер).



Е. 2-(2-Карбоксиэтил)-1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

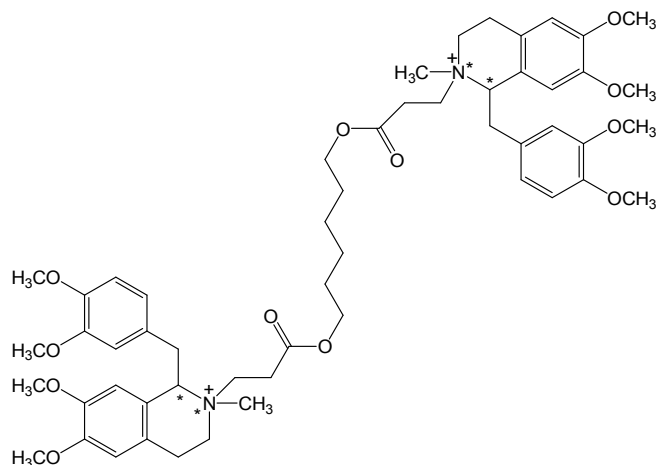


Ф. 1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

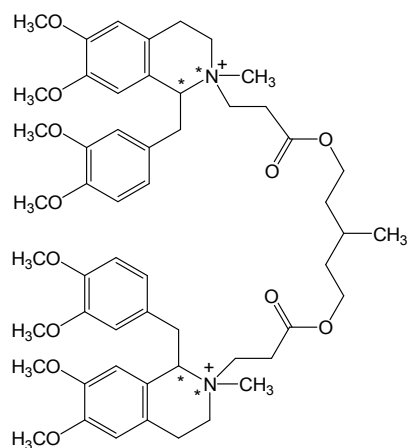


Г. 1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

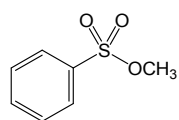




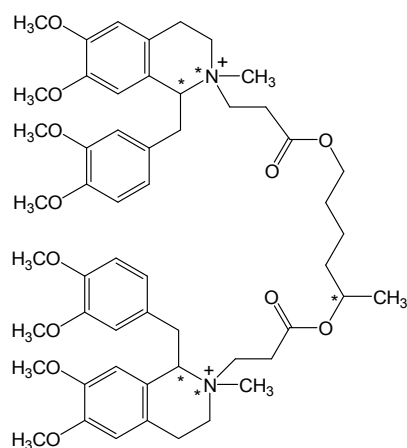
Н. 2,2'-[Гексан-1,6-диилбис[окси(3-оксопропан-1,3-диил)]]бис[1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Н1 — *цис-транс* изомер, Н2 — *цис-цис* изомер).



І. 2,2'-[(3-Метилпентан-1,5-диил)бис[окси(3-оксопропан-1,3-диил)]]бис[1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (І1 — *цис-транс* изомер, І2 — *цис-цис* изомер).



Ј. Метилбензолсульфонат.





К. 2,2'-[Гексан-1,5-диилбис[окси(3-оксопропан-1,3-диил)]]бис[1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин].