МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Галантамина гидробромид, ФС**

**капсулы с пролонгированным**

**высвобождением Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат галантамина гидробромид, капсулы с пролонгированным высвобождением. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества галантамина гидробромида C17H21NO3∙НBr.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

**Подлинность**. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 1,7 г дикалия гидрофосфата и 3,0 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель*. Метанол – ПФА 60:40.

*Испытуемый раствор*. Отбирают 20 капсул и определяют среднюю массу содержимого одной капсулы. Точную навеску порошка содержимого капсул, содержащую около 24 мг галантамина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют растворитель и доводят объем раствора растворителем до метки. При необходимости выдерживают раствор на ультразвуковой бане или механической мешалке. Оставляют полученный раствор на 24 ч и фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Стандартный раствор*. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца галантамина гидробромида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 15,5 мг стандартного образца примесей галантамина гидробромида (содержит примеси В, С, Е и галантамина
*N*-оксид) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь E: (4a*S*,6*R*,8a*S*)-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 41303-74-6;

примесь В: (4a*S*,6*S*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 1668-85-5;

примесь C: (4a*S*,6*R*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 21133-52-8;

галантамина *N*-оксид: (4a*S*,6*R*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, *N*-оксид, CAS 21133-52-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,3 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | трехкратное от времени удерживания пика галантамина. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Скорость потока, мл/мин |
| 0 | 97 | 3 | 0,7 |
| 22 | 69 | 31 | 0,7 |
| 24 | 25 | 75 | 1,2 |
| 27 | 25 | 75 | 1,2 |
| 29 | 97 | 3 | 0,7 |
| 35 | 97 | 3 | 0,7 |

Режим хроматографирования может быть изменен при соблюдении условий пригодности хроматографической системы.

Хроматографируют раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора сравнения) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками галантамина и примесью В должно быть не менее 3,4.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Относительные времена удерживания соединений*. Галантамин – 1 (около 10 мин), примесь Е – около 0,57, галантамина *N*-оксид – около 0,75, примесь С – около 0,87, примесь В – около 1,1.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика галантамина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца галантамина гидробромида, мг; |
|  | *P* | – | содержание галантамина гидробромида в стандартном образце галантамина гидробромида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание галантамина в капсуле, мг; |
|  | 0,7803 | – | фактор пересчёта галантамина гидробромида в галантамин. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь Е – не более 0,5 %;

- галантамина *N*-оксид – не более 0,5 %;

- примесь В – не более 0,2 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,2 %.

Не учитывают пики растворителя и пики менее 0,05 %.

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*.Содержимое одной капсулы помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации галантамина около 0,04 мг/мл.

Содержание галантамина C17H21NO3 в одной капсуле в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика галантамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика галантамина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца галантамина, мг; |
|  | *P* | – | содержание галантамина гидробромида в стандартном образце галантамина гидробромида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество галантамина в одной капсуле, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор pH 6,5*. 4,0 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят pH раствора 5 М раствором натрия гидроксида до значения 6,5 и доводят объем раствора тем же водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – буферный раствор pH 6,5 10:90.

*Испытуемый раствор*. Отбирают 10 капсул и определяют среднюю массу содержимого одной капсулы. Точную навеску порошка содержимого капсул, содержащую около 48 мг галантамина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и затем на механической мешалке в течение 20 мин. Полученный раствор охлаждают, прибавляют 80 мл буферного раствора pH 6,5 и выдерживают на механической мешалке в течение 90 мин. При необходимости доводят объем раствора буферным раствором pH 6,5 до метки и фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора буферным раствором pH 6,5 до метки.

*Стандартный раствор*. Около 15,5 мг (точная навеска) стандартного образца галантамина гидробромида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл метанола и доводят объем раствора буферным раствором pH 6,5 до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора буферным раствором pH 6,5 до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 288 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *фактор асимметрии* пика галантамина должен быть не более 1,7;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика галантамина должно быть не более 1,0 %.

Содержание галантамина C17H21NO3 в капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика галантамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика галантамина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца галантамина гидробромида, мг; |
|  | *P* | – | содержание галантамина гидробромида в стандартном образце галантамина гидробромида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество галантамина в одной капсуле, мг; |
|  | 0,7803 | – | фактор пересчёта галантамина гидробромида в галантамин. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.