МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Галантамина гидробромид, ФС**

**таблетки Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат галантамина гидробромид, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» 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 «Таблетки».

**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» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 20 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 20 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации галантамина около 0,008 мг/мл.

*Стандартный раствор*. Около 20,5 мг (точная навеска) стандартного образца галантамина гидробромида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 13 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают и доводят объем раствора средой растворения до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

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

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику галантамина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика галантамина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика галантамина должно быть не более 2,0 %.

Количество галантамина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) 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 гидробромида, мг; |
|  | *P* | – | содержание галантамина гидробромида в стандартном образце галантамина гидробромида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество галантамина в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | 0,7803 | – | фактор пересчёта галантамина гидробромида в галантамин. |

Через 20 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) галантамина C17H21NO3.

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

*Фосфатный буферный раствор pH 6,5*. 5,34 г динатрия гидрофосфата дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят pH раствора до значения 6,5 ± 0,1 фосфорной кислотой. Доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Метанол – фосфатный буферный раствор pH 6,5 1:19.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил – метанол 19:1.

*Растворитель*. 35,4 г натрия эдетата растворяют в 950 мл воды и прибавляют 50 мл метанола.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 48 мг галантамина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют через политетрафторэтиленовый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Стандартный раствор*. Около 31 мг (точная навеска) стандартного образца галантамина гидробромида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 15 мг стандартного образца примесей галантамина гидробромида (содержит примеси В, С, Е и галантамина *N*-оксид) помещают в мерную колбу вместимостью 25 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 | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 | 100 | 0 |
| 40 | 75 | 25 |
| 45 | 60 | 40 |
| 46 | 40 | 60 |
| 55 | 40 | 60 |
| 56 | 100 | 0 |
| 61 | 100 | 0 |

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
*N*-оксида и примеси С должно быть не менее 1,5.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Относительные времена удерживания соединений*. Галантамин – 1 (около 14 мин), примесь Е – около 0,41, галантамина *N*-оксид – около 0,73, примесь С – около 0,86, примесь В – около 1,15.

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 растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца галантамина гидробромида, мг; |
|  | *P* | – | содержание галантамина гидробромида в стандартном образце галантамина гидробромида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание галантамина в таблетке, мг; |
|  | *F* | – | относительный фактор отклика примеси (для примеси Е, галантамина *N*-оксида и примеси В – 1,1); |
|  | 0,7803 | – | фактор пересчёта галантамина гидробромида в галантамин. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь Е – не более 0,5 %;

- галантамина *N*-оксид – не более 0,75 %;

- примесь В – не более 0,5 %;

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

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики растворителя, бромида (время удерживания – около 2,9 мин) и пики менее 0,05 %.

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

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

Содержание галантамина C17H21NO3 в одной таблетке 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 таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | 0,7803 | – | фактор пересчёта галантамина гидробромида в галантамин. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

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

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику галантамина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика галантамина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика галантамина должно быть не более 2,0 %.

Содержание галантамина C17H21NO3 в таблетке 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 растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца галантамина гидробромида, мг; |
|  | *P* | – | содержание галантамина гидробромида в стандартном образце галантамина гидробромида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество галантамина в одной таблетке, мг; |
|  | 0,7803 | – | фактор пересчёта галантамина гидробромида в галантамин. |

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