**Ривастигмин ФС**

**Ривастигмин**

**Rivastigminum Вводится впервые**

{3-[(1*S*)-1-(Диметиламино)этил]фенил}[(*N*-метил-*N*-этилкарбамат]



|  |  |
| --- | --- |
| C14H22N2O2 | М.м. 250,34  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ривастигмина C14H22O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Вязкая прозрачная бесцветная или светло-желтая, или светло-коричневая жидкость.

\* Гигроскопичен.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, легко растворим в гептане и этаноле.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 см-1 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца или рисунку спектра ривастигмина.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ривастигмина на хроматограмме раствора стандартного образца ривостигмина гидротартрата (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.**От -44,0 до -38,0 в пересчете на сухое вещество (6% раствор субстанции в этилацетате, ОФС «Поляриметрия». Раствор должен быть приготовлен непосредственно перед применением).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 0,6 г ривастигмина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

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

Все растворы защищают от света используют свежеприготовленными.

***1. Энантиомерная чистота****.*Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,78 г натрия гидрофосфата дигидрата и 1,38 г натрия дигидрофосфата моногидрата, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 6,0±0,1 и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор N,N-диметилоктиламина.* В химическом стакане смешивают 205 мкл N,N-диметилоктиламина и 20 мл ацетонитрила.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор N,N-диметилоктиламина—буферный раствор 20:980.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки ПФ.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси *R*-изомера ривастигмина ({3-[(1*R*)-1-(диметиламино)этил]фенил}(*N*-метил-*N*-этилкарбамат; CAS 415973-05-6), растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 1,0 мг (точная навеска) стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в растворе сравнения и доводят объём раствора до метки этим же растворителем.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии 5 мкм; |
| Температура колонки | 25°С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удержания ривастигмина. |

Хроматографируют раствор для проверки *разделительной способности*  хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ривастигмин- 1 (около 9 мин); примесь *R*-изомера ˗ около 0,85.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы*разрешение (RS) между* пикамиривастигмина и примеси *R*-изомера ривастигмина должно быть не менее 0,8.

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

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика ривастигмина должно быть не более 10 % (6 определений).

Содержание примeси *R*-изомера в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙200∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси *R*-изомера на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси *R*-изомера ривастигмина, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси *R*-изомера в стандартном образце примеси *R*-изомера ривастигмина, %; |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь *R*-изомера - не более 0,3%

***2. Другие примеси.***

*Раствор динатрия гидрофосфата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 8,9 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 420:580 и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 8,45±0,05.

*Испытуемый раствор.* Около 62,5 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг стандартного образца примеси В ривастигмина, около 10 мг стандартного образца примеси С ривастигмина, около 10 мг стандартного образца примеси D ривастигмина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг стандартного образца ривастигмина гидротартрата, прибавляют 1,0 мл полученного раствора, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

примесь С: 3-[(1*S*)-1-(диметиламино)этил]фенол; CAS 139306-10-8;

примесь В: {3-[(1*S*)-1-(диметиламино)этил]фенил}(*N*, *N*-диметилкарбамат); CAS 25081-93-0;

примесь  D: (3-ацетилфенил)(*N*-метил-*N*-этилкарбамат); CAS 855300-09-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удержания ривастигмина |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей С, В, и D используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Ривастигмин ˗ 1 (около 10 мин); примесь С˗ около 0,37; примесь D ˗ около 0,56; примесь В ˗ около 0,68.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси D и примеси В должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата относительное стандартное отклонение площади пика ривастигмина должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей ривастигмина в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙250,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙400,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙79,97},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ривастигмина на хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ривастигмина гидротартрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание ривастигмина гидротартрата в стандартном образце ривастигмина гидротартрата, %; |
|  | 250,34 | – | молекулярная масса ривастигмина; |
|  | 400,4 | – | молекулярная масса ривастигмина гидротартрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь С – не более 0,3 %;

- примесь В – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более – 0,5 %.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют около 1,0 г субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1% (ОФС «Зола общая»). Для определения используется около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители**. Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими уточнениями.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата *относительное стандартное отклонение* площади пика ривастигмина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание ривастигмина C14H22N2O2 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙Р∙100∙100∙250,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)∙400,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙125}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ривастигмина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ривастигмина на хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ривастигмина гидротартрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание ривастигмина гидротартрата в стандартном образце ривастигмина гидротартрата, %; |
|  | 250,34 | – | молекулярная масса ривастигмина; |
|  | 400,4 | – | молекулярная масса ривастигмина гидротартрата. |

**Хранение**. Под инертным газом, в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°С .