**Ривастигмина гидротартрат ФС**

**Ривастигмин**

**Rivastigmini hydrogenotartrate Вводится впервые**

{3-[(1*S*)-1-(Диметиламино)этил]фенил}(*N*-метил-*N*-этилкарбамат) (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксисукцинат (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C14H22N2O2·C4H6O6 |  М.м. 400,4 |
|  | М.м. 250,34 (основание) |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ривастигмина гидротартрата C14H22N2O2·C4H6O6 в пересчёте на безводное свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый, очень гигроскопичный кристаллический порошок.

\* Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Очень хорошо растворим в воде, растворим в метаноле, очень мало растворим в этилацетате.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 см-1 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ривастигмина гидротартрата.

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

**Удельное вращение.**От +4,2 до +5,1 в пересчете на сухое вещество (3 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Все растворы защищают от света.

***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 концентрированной 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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2 мг 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 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в растворе сравнения и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*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 пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Хроматограмма раствора сравнения используется для идентификации пика примеси R-изомера ривастигмина.

*Относительное время удерживания соединений.* Ривастигмин – 1 (около 9 мин); примесь R-изомера ˗ около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (Rs) между* пикамиривастигмина и примеси R-изомера должно быть не менее 0,8;

*- отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси R-изомера и ривастигмина должно быть не менее не менее 2,5.

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 и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси R-изомера 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 в растворе сравнения, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в стандартном образце примеси R-изомера ривастигмина, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь R-изомера – не более 0,3%.

***2. Другие примеси***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 8,6 г аммония дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,00±0,05 и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 15:15:70.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца ривастигмина, 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 25 мл помещают около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А ривастигмина, около 12,5 мг стандартного образца примеси В 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 ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: (2*R*,3*R*)-2,3-Бис[(4-метилбензоил)окси]бутандиовая кислота; CAS 32634-68-7;

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удержания ривастигмина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ривастигмин ˗ 1 (около 10 мин); примесь С ˗ около 0,28; примесь А ˗ около 0,46; примесь В ˗ около 0,57.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 1,6; примесь А – 0,83; примесь В – 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*.

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

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

Содержание каждой из примесей ривастигмина гидротартрата в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500}$$

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,15 %;

- примесь В – не более 0,15 ;

- примесь С – не более 0,3 %;

- 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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, 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 ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг стандартного образца ривастигмина гидротартрата, 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 ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата:

*- фактор асимметрии* пика (*AS*) ривастигмина должен быть не более 3,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика ривастигмина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику ривастигмина должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание ривастигмина гидротартрата C14H22N2O2·C4H6O6 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙Р∙10∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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* | – | содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание ривастигмина гидротартрата в стандартном образце ривастигмина гидротартрата, %. |

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.