|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ривастигмина гидротартрат, капсулы** |  | **ФС** |
| **Ривастигмин, капсулы** |  |  |
| **Rivastigmini hydrogenotartratis capsullae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ривастигмина гидротартрат, капсулы. Препарат должен соответствовать ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ривастигмина C14H22N2O2.

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

**Подлинность**

*1. 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»).

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Муравьиная кислота—вода—метанол—метиленхлорид 2:5:30:70.

*Раствор для опрыскивания.* В мерную колбу, вместимостью 60 мл, помещают 20 мл водорода пероксида и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка содержимого капсул, соответствующую 7,5 мг ривастигмина, помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15 мл метанола, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин и центрифугируют надосадочную жидкость в течение 10 мин при 3500 об/мин.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (2,5 мкг ривастигмина) и раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата (2,5 мкг ривастигмина). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в токе холодного воздуха в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Опрыскивают пластинку реактивом Драгендорфа и раствором для опрыскивания и просматривают в дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата.

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

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*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 150:150:700.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 25 мг (точная навеска) ривастигмина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и центрифугируют.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 8 мг (точная навеска) стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ 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 100 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси А ривастигмина и 10 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 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удержания пика ривастигмина. |

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

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и примеси B должно быть не менее 1,5.

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 в препарате в процентах (*Х*), вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙G∙250,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙L∙400,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙319,88}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ривастигмина на хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата; |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ривастигмина гидротартрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание ривастигмина гидротартрата в стандартном образце ривастигмина гидротартрата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ривастигмина в одной капсуле, %; |
|  | 250,34 | – | молекулярная масса ривастигмина; |
|  | 400,4 | – | молекулярная масса ривастигмина гидротартрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь С – не более 0,6 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 48 мг ривастигмина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл метанола, 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуру, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 32 мг (точная навеска) стандартного образца ривастигмина гидротартрата, прибавляют 3,0 мл метанола, при необходимости обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата и испытуемый раствор.

Содержание ривастигмина C14H22N2O2 в препарате в процентах от заявленногоколичества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙50∙P∙G∙250,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙50∙10∙L∙400,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2,5∙250, 34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙400,4}, $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ривастигмина гидротартрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание ривастигмина гидротартрата в стандартном образце ривастигмина гидротартрата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ривастигмина в одной капсуле, %; |
|  | 250,34 | – | молекулярная масса ривастигмина; |
|  | 400,4 | – | молекулярная масса ривастигмина гидротартрата. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.