|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ривастигмина гидротартрат, раствор для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Ривастигмин, раствор для приёма внутрь** |  |  |
| **Rivastigmini hydrogenotartratis solutio ad usum internum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ривастигмина гидротартрат, раствор для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать ОФС «Растворы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит ривастигмина гидротартрат в количестве, эквивалентном не менее 94,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ривастигмина C14H22N2O2.

**Описание.** Прозрачный раствор жёлтого цвета.

**Подлинность.** *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»).

**рН.** От 3,5 до 4,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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 3,56 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислоты раствором 10 % до 8,45±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—метанол 900:100.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—метанол 300:700.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую около 20 мг ривастигмина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 32 мг (точная навеска) стандартного образца ривастигмина гидротартрата, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата (А) и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 1 мг стандартного образца примеси С, стандартного образца примеси D, стандартного образца примеси F, 3'-гидроксиацетофенона и доводят объём раствора буферным раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 16 мг стандартного образца ривастигмина гидротартрата, 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата (Б) и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Примечание

Примесь C: 3-[(1*S*)-1-(диметиламино)этил]фенол, CAS 139306-10-8.

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

Примесь F: (3-этенилфенил)(*N*-метил-*N*-этилкарбамат); CAS 1346602-84-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 60 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6,5 | 88 | 12 |
| 6,5–38 | 88→0 | 12→100 |
| 38–42 | 0 | 100 |
| 42–42,1 | 0→88 | 100→12 |
| 42,1–54 | 88 | 12 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ривастигмин – 1 (около 38 мин); 3'-гидроксиацетофенон – около 0,48; примесь C ˗ около 0,68; примесь D ˗ около 0,85; примесь F ˗ около 1,06.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 2,0;

– *разрешение* (*RS*) между пиками ривастигмина и примеси F должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика ривастигмина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: 3'-гидроксиацетофенон – 0,36; примесь D – 0,56; примесь F – 0,54.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙50∙0,5∙P∙250,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙L∙400,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙250,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L∙400,4},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ривастигмина на хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата (Б); |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ривастигмина гидротартрата, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | – | содержание ривастигмина гидротартрата в стандартном образце ривастигмина гидротартрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ривастигмина в препарате, мг/мл; |
|  | 250,34 | – | молекулярная масса ривастигмина; |
|  | 400,4 | – | молекулярная масса ривастигмина гидротартрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь С – не более 0,3 %;

- примесь D – не более 0,3 %;

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

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают примеси менее 0,1 %.

**Извлекаемый объём.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 263 нм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ривастигмина гидротартрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата *относительное стандартное отклонение* площади пика ривастигмина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ривастигмина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ривастигмина на хроматограмме раствора стандартного образца ривастигмина гидротартрата; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ривастигмина гидротартрата, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | – | содержание ривастигмина гидротартрата в стандартном образце ривастигмина гидротартрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ривастигмина в препарате, мг/мл; |
|  | 250,34 | – | молекулярная масса ривастигмина; |
|  | 400,4 | – | молекулярная масса ривастигмина гидротартрата. |

**Хранение.** Не замораживать.