МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Никотина резинат,****таблетки для рассасывания, покрытые плёночной оболочкой** |  | **ФС** |
| **Никотин, таблетки для рассасывания, покрытые плёночной оболочкой** |  |  |
| **Nicotini resinas,****dulcitabulettae pelliculatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат никотина резинат, таблетки для рассасывания, покрытые плёночной оболочкой. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит никотина резинат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества никотина C10H14N2.

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

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика никотина на хроматограмме раствора сравнения В (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, в области длин волн от 230 до 280 нм должен соответствовать спектру поглощения пика никотина на хроматограмме раствора сравнения В (раздел «Родственные примеси»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество никотина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие никотин, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | Буферный раствор рН 10,0; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 25 мин. |

*Буферный раствор рН 10,0.* Растворяют 4,2 г натрия гидрокарбоната в 1000 мл воды и прибавляют 214 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М.

*Подвижная фаза А* (*ПФА*). В колбу вместимостью 5000 мл помещают 4900 мл воды, прибавляют 7 мл уксусной кислоты раствора 1 М и 3,6 мл аммиака раствора. Доводят рН полученного раствора уксусной кислоты раствором или аммиака раствором до 10, доводят объём раствора водой до 5000 мл и перемешивают.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил:ПФА 1:9.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 25 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации никотина около 1,42 мг/мл.

*Раствор стандартного образца никотина дитартрата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 71 мг (точная навеска) стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, растворяют в аммиака растворе 1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 45 мкл раствор стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, доводят объём раствора средой растворения до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,14 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, доводят объём раствора средой растворения до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,3 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, доводят объём раствора средой растворения до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,58 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, доводят объём раствора средой растворения до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Д.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,75 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, доводят объём раствора средой растворения до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 2 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Колонка | 50 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 55 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика никотина, мин. |

Уравновешивают колонку ацетонитрилом в течение не менее 2 мин.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В, Г, Д, раствор стандартного образца никотина дитартрата дигидрата и испытуемый раствор.

Строят калибровочный график зависимости площади пика никотина от концентрации растворов сравнения А, Б, В, Г, Д (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения В.

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) никотина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика никотина должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику никотина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Количество никотина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества никотина (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙G∙P∙150∙100}{L∙a∙1000}=\frac{C∙G∙P∙15}{L∙a} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация никотина, определённая по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *а* | − | навеска препарата, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество никотина в препарате, мг. |

Через 25 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества никотина C10H14N2.

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

Растворы, содержащие никотин, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В колбу вместимостью 5000 мл помещают 4900 мл воды, прибавляют 7 мл уксусной кислоты раствора 1 М и 3,6 мл аммиака раствора. Доводят рН полученного раствора уксусной кислоты раствором или аммиака раствором до 10, доводят объём раствора водой до 5000 мл и перемешивают.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол‑ацетонитрил 1:9.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 73,5 г стандартного образца кальция хлорида дигидрата, растворяют в аммиака растворе 1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 150 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 105 мг никотина резината, растворяют в растворителе, доводят объём раствора растворителем до метки и перемешивают с помощью магнитной мешалки в течение 60 мин. Полученный раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 150 мл через мембранный фильтр с диаметром пор не более 0,22 мкм, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

*Раствор стандартного образца никотина дитартрата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 380 мг (точная навеска) стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, растворяют в аммиака растворе 1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца никотина для проверки пригодности системы.* Растворяют 5 мг стандартного образца никотина для проверки пригодности системы (содержащего примеси А, B, C, D, E, F, G) в 5 мл воды для хроматографии.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,46 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, 0,15 мл раствора стандартного образца никотина для проверки пригодности системы, доводят объём раствора аммиака раствором 1 М до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,6 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, 0,375 мл раствора стандартного образца никотина для проверки пригодности системы, доводят объём раствора аммиака раствором 1 М до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,8 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, 0,7 мл раствора стандартного образца никотина для проверки пригодности системы, доводят объём раствора аммиака раствором 1 М до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,15 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, 1,575 мл раствора стандартного образца никотина для проверки пригодности системы, доводят объём раствора аммиака раствором 1 М до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Д.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,35 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, 2,25 мл раствора стандартного образца никотина для проверки пригодности системы, доводят объём раствора аммиака раствором 1 М до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,675 мл раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, 0,11 мл раствора стандартного образца никотина для проверки пригодности системы, доводят объём раствора аммиака раствором 1 М до метки и перемешивают.

Примечание

Примесь А: (2*S*)-1,2,3,6-тетрагидро-2,3'-бипиридил (анатабин), CAS 2743-90-0.

Примесь В: 3-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин (β-никотирин), CAS 487-19-4.

Примесь C: (5*S*)-1-метил-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он (котинин), CAS 486-56-6.

Примесь C: 3-(4,5-дигидро-3*H*-пиррол-2-ил)пиридин (миосмин), CAS 532-12-7.

Примесь E: (1*RS*, 2*S*)-1-метил-2-(пиридин-3-ил)пирролидин 1-оксид (N'-оксид никотина).

Примесь F: 3-[(2*S*) -пирролидин-2-ил]пиридин (норникотин), CAS 5746-86-1.

Примесь G: 3-[(2*S*)-пиперидин-2-ил]пиридин (анабазин), CAS 494-52-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 75 °С; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0‑1,0 | 99,9 | 0,1 |
| 1,0‑4,5 | 99,9→87,0 | 0,1→13,0 |
| 4,5-8,5 | 87,0→83,0 | 13,0→17,0 |
| 8,5‑9,5 | 83,0→10,0 | 17,0→90,0 |
| 9,5‑12,0 | 10,0→99,9 | 90,0→0,1 |
| 12,0‑16,0 | 99,9 | 0,1 |

Уравновешивают колонку при начальных условиях градиента до получения стабильной базовой линии в течение не менее 2 мин.

Хроматографируют растворитель, растворы сравнения А, Б, В, Г, Д, раствор стандартного образца никотина дитартрата дигидрата и испытуемый раствор. Для идентификации пиков используют испытуемый раствор и раствор сравнения В.

*Относительное время удерживания соединений.* Никотин – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,8; примесь B – около 1,6; примесь C – около 0,55; примесь D – около 0,86; примесь E – около 0,3; примесь F – около 0,7; примесь G – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси D, E, F должно быть не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика каждой из примесей должно быть не более 40,0 % (6 введений);

На хроматограмме раствора сравнения В:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси D, E, F должно быть не менее 10;

- *разрешение (RS)* между пиками никотин-цис-N-оксида и никотин-транс-N-оксида должно быть не менее 1,2;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* каждой идентифицированной примеси должен быть и не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика каждой из примесей должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС Хроматография»):

- примесь А, B, C, D, E, F, G – не более 1,0 %;

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

- сумма примесей – не более 2,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от площади пика никотина.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 15 мл помещают 1 таблетку, прибавляют растворитель, доводят объём тем же растворителем до метки и перемешивают с помощью магнитной мешалки в течение 60 мин. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,22 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Содержание никотина C10H14N2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙20∙100}{S\_{0}∙L∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙80}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика никотина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика никотина на хроматограмме раствора стандартного образца никотина дитартрата дигидрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание никотина в стандартном образце никотина дитартрата дигидрата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество никотина в одной таблетке, мг. |

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

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения В:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* никотина должен быть и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика никотина должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Строят калибровочный график зависимости площади пика никотина от концентрации растворов сравнения А, Б, В, Г, Д (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99.

Содержание никотина C10H14N2 в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙G∙P∙150∙100}{L∙a∙1000}=\frac{C∙G∙P∙15}{L∙a} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация никотина, определённая по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *а* | − | навеска препарата, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество никотина в препарате, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».