МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Галантамина гидробромид** |  | **ФС.2.1.0077** |
| **Галантамин** |  |  |
| **Galantamini hydrobromidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0077.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H21NO3·HBr | М.м. 368,27 |
| [1953-04-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-11-Метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ола гидробромид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % галантамина гидробромида C17H21NO3·HBr в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый мелкокристаллический или аморфный порошок.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца галантамина гидробромида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика галантамина на хроматограмме раствора стандартного образца галантамина гидробромида («Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* К 10 мг субстанции в фарфоровой чашке прибавляют 0,1 мл раствора молибдата аммония в концентрированной серной кислоте, должно появиться синевато-зелёное окрашивание.

*4. Качественная реакция.* Раствор субстанции 2 % должен давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –88 до –95 в пересчёте на сухое вещество (2 % водный раствор, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 4,5 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Энантиомерная чистота (примесь F)***

Определение проводят методом капиллярного электрофореза (ОФС «Капиллярный электрофорез»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный электролит.* Растворяют 8,9 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора до 3,0 фосфорной кислотой концентрированной. В мерной колбе вместимостью 1000 мл доводят объём раствора водой до метки.

*Разделяющий буферный раствор.* Растворяют 0,196 г α-циклодекстрина в 10,0 мл буферного электролита и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

*Раствор для проверки разделительной способности электрофоретической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца рацемической смеси галантамина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

*Контрольный раствор.* Фильтруют воду через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Примечание

Примесь F: (4a*R*,6*S*,8a*R*)-11-метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол [60384-53-4].

*Электрофоретические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Капилляр | плавленый кварц без покрытия, эффективная длина около 50 см, внутренний диаметр 75 мкм; |
| Температура капилляра | 20 °С; |
| Прекондиционирование капилляра | 5 мин вода при 137,9 кПа;5 мин разделяющий буферный раствор при 137,9 кПа; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Инъекция | 4 сек при 3,45  Па; |
| Напряжение | 15 кВ; |
| Время разделения | 35 мин. |

*Относительное время удерживания соединений.* Галантамин – 1 (около 18 мин); примесь F – около 1,05.

*Пригодность электрофоретической системы.* На электрофореграмме раствора для проверки разделительной способности электрофоретической системы разрешение между пиками галантамина и примеси F должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На электрофореграмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 % ).

***2. Примеси А, Е***

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в субстанции, получаемой из лекарственного растительного сырья.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерной колбе вместимостью 1000 мл растворяют 3,15 г аммония формиата в 900 мл воды, доводят значение рН муравьиной кислотой безводной до 3,8. и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Смесь растворителей.* ПФБ—ПФА 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 12 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг фармакопейного стандартного образца галантамина, полученного из лекарственного растительного сырья, для проверки пригодности системы, содержащего примеси А и Е, в 5,0 мл смеси растворителей.

Примечание

Примесь А: (4a*S*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-он [510-77-0].

Примесь E: (4a*S*,6*R*,8a*S*)-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол [41303-74-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 287 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 95 | 5 |
| 5–20 | 95 → 80 | 5 → 20 |
| 20–23 | 80 → 50 | 20 → 50 |
| 23–31 | 50 **→** 20 | 50 **→** 80 |
| 31–35 | 20 | 80 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения А и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Галантамин – 1 (около 12 мин); примесь Е – около 0,8; примесь А – около 1,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и Е используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу галантамина, полученного из лекарственного растительного сырья, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)*между галантамином и примесьюЕ должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси Е не должна быть более чем в 6 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,6 %);

-площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

-сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь основного пика на хроматограмме растворасравнения А (не более 0,8 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения А (менее 0,05 %).

***3. Примеси C, D***

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в субстанции, получаемой синтетическим способом.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерной колбе вместимостью 1000 млрастворяют 0,79 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 2,46 г натрия дигидрофосфата безводного в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К 950 мл полученного раствора прибавляют 50 мл метанола.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Смесь растворителей.* В мерной колбе вместимостью 1000 мл доводят 50 мл метанола водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 50 мл смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2,5 мг фармакопейного стандартного образца галантамина, полученного синтетическим способом, для проверки пригодности системы, содержащего примеси С и D, в 5,0 мл смеси растворителей.

Примечание

Примесь C:(4a*S*,6*R*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол [21133-52-8].

Примесь D: (4a*S*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-9,10,11,12-тетрагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин [664995-65-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 55 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 100 | 0 |
| 6–20 | 100 → 95 | 0 → 5 |
| 20–35 | 95 → 85 | 5 → 15 |
| 35–50 | 85 **→** 80 | 15 **→** 20 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Галантамин– 1 (около 16 мин); примесь С – около 0,8; примесь D – около 2,1.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей С и D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу галантамина, полученного синтетическим способом, для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы* .На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности *разрешение (RS)* между пиками галантамина и примеси С должно быть не менее 4,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %);

-площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

-сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме растворасравнения Б (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения Б (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Палладий.** Не более 0,001 %.Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия») в субстанции, получаемой синтетическим способом.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 1,0 г субстанции в 20 мл азотной кислоты концентрированной и выдерживают 1 ч. Упаривают на водяной бане под вытяжкой досуха. Прибавляют 0,125 мл азотной кислоты концентрированной, 0,375 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 2 мл воды. Осторожно нагревают до растворения остатка и выдерживают до охлаждения. Доводят объём раствора водой до 10,0 мл.

*Калибровочные растворы.* Готовят калибровочные растворы, содержащие 2 мкг/мл, 1 мкг/мл и 0,2 мкг/мл палладия путём доведения соответственно 2 мл, 1 мл и 0,2 мл стандартного раствора палладия 20 мкг/мл до 20,0 мл.

*Источник излучения.* Палладиевая лампа с полым катодом.

*Длина волны.* 247,6 нм.

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и калибровочных растворов. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию палладия в субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Растворяют 0,1 гсубстанции в 10 мл воды.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

\***Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 1 мг субстанции в 2 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на 1 кг массы кролика.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в пункте 2 или 3 показателя «Родственные примеси», в зависимости от способа получения субстанции.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца галантамина гидробромида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца галантамина гидробромида, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца галантамина гидробромида и испытуемый раствор.

Содержание галантамина гидробромида C17H21NO3·HBr в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙100∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика галантамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика галантамина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца галантамина гидробромида, мг; |
|  | *P* | – | содержание галантамина гидробромида в фармакопейном стандартном образце галантамина гидробромида, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.