МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мемантина гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Мемантин, таблетки** |  |  |
| **Memantini hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мемантина гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl.

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

**Подлинность**

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

*Испытуемый образец.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 67 мг мемантина гидрохлорида встряхивают с 10 мл метиленхлорида в течение 10 мин, центрифугируют в течение 10 мин и фильтруют. Фильтрат выпаривают при комнатной температуре. Полученный остаток высушивают при температуре 60 °С в течение 15 мин. Готовят 1 % смесь с калия бромидом.

*Стандартный образец.* Около 67 мг стандартного образца мемантина гидрохлорида встряхивают с 10 мл метиленхлорида в течение 10 мин и фильтруют. Фильтрат выпаривают при комнатной температуре. Полученный остаток высушивают при температуре 60 °С в течение 15 мин. Готовят 1 % смесь с калия бромидом.

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество мемантина гидрохлорида, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 300 мл воды, 8,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 2,0 г натрия хлорида, растворяют и доводят объем раствора водой до метки.

Предварительно устанавливают объём натрия гидроксида раствора 1 М, необходимый для нейтрализации объёма среды растворения, используемого при приготовлении испытуемого раствора и раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида.

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают объём раствора, соответствующий около 55 мкг мемантина гидрохлорида, прибавляют 3,0 мл раствора цетилтриметиламмония бромида, 1,0 мл раствора борной кислоты, 1,5 мл раствора фтординитробензола и количество натрия гидроксида раствора 1 М, необходимое для нейтрализации отобранного объёма среды растворения и перемешивают. Колбу закрывают пробкой, выдерживают при перемешивании на водяной бане при температуре 60 °С в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 27,5 мг (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора цетилтриметиламмония бромида, 1,0 мл раствора борной кислоты, 1,5 мл раствора фтординитробензола и количество натрия гидроксида раствора 1 М, необходимое для нейтрализации 5,0 мл среды растворения и перемешивают. Колбу закрывают пробкой, выдерживают при перемешивании на водяной бане при температуре 60 °С в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* мемантина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику мемантина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Количество мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙1∙5}{S\_{0}∙L∙100∙25∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,09}{S\_{0}∙L} ,$$

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* К точной навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 0,1 г мемантина гидрохлорида, прибавляют 15 мл натрия гидроксида раствора 1 М, встряхивают для диспергирования, продолжают встряхивание в течение 5 мин и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин при периодическом перемешивании. Прибавляют 20,0 мл гексана, встряхивают в течение 10 мин и переносят содержимое в делительную воронку. После разделения слоёв фильтруют часть верхнего (гексанового) слоя через натрия сульфат безводный.

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида.* К 13 мг (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида, прибавляют 7,5 мл натрия гидроксида раствора 1 М, перемешивают в течение 5 мин, прибавляют 10,0 мл гексана, перемешивают в течение 10 мин и переносят содержимое в делительную воронку. После разделения слоёв фильтруют часть верхнего (гексанового) слоя через натрия сульфат безводный. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора гексаном до метки.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов примесей A, B, C, D и E в гексане с концентрацией по 0,5 мг/мл каждого.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* К 75 мг стандартного образца мемантина гидрохлорида прибавляют 9 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 6 мл гексана и перемешивают в течение 10 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл гексанового слояполученного раствора, прибавляют 0,5 мл стандартного раствора и доводят объем раствора гексаном до метки.

Примечание

Примесь А: 1,3-диметиладамантан, CAS 702-79-4;

Примесь B: 3,5-диметиладамантан -1-ол, CAS 707-37-9;

Примесь С: 1,3-диметил-5-хлорадамантан, CAS 707-36-8;

Примесь D: 1-бром-3,5-диметиладамантан, CAS 941-37-7;

Примесь E: *N*-(3,5-диметиладамантан-1-ил)формамид, CAS 351329-88-9.

Примеси A, B, C и D являются технологическими примесями фармацевтической субстанции мемантина гидрохлорида и не относятся к продуктам её деструкции. Они приводятся для информации и не включаются в расчёт содержания примесей.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 50 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана*,* 0,52 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:20; |
| Скорость потока | 4,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 3 мкл; |
| Температура | колонка | 0 – 2 мин | 50 °С, |
|  |  | 2 – 21 мин | 50 → 145 °С, |
|  |  | 21 – 31,5 мин | 145 → 250 °С, |
|  |  | 31,5 – 51,5 мин | 250 °С, |
|  | инжектор |  | 220 °С, |
|  | детектор |  | 300 °С. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мемантин – 1; примесь A – около 0,77; примесь B – около 1,03; примесь C – около 1,1; примесь D – около 1,2; примесь E – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы:

*-* *разрешение (RS)* между пиками мемантина и примеси B должно быть не менее 2,0;

*-* *разрешение (RS)* между пиками примеси B и примеси C должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика мемантина должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида; |
|  | *a*1  | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца мемантина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание мемантина гидрохлорида в стандартном образце мемантина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество мемантина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- Примесь E – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,20 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор борной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,26 г борной кислоты и 1,95 г натрия гидроксида, прибавляют 80 мл воды и обрабатывают ультразвуком до растворения, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и доводят рН натрия гидроксида раствором 20 % до 11,00±0,05. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор цетилтриметиламмония бромида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл воды, предварительно нагретой до температуры 40 °С, прибавляют 3,3 г цетилтриметиламмония бромида, обрабатывают ультразвуком при температуре около 40 °С до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор фтординитробензола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 г фтординитробензола, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,78 г натрия фосфата однозамещенного, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг мемантина гидрохлорида, прибавляют 150 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком при температуре не выше 25 °C в течение 15 мин, периодически встряхивая, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора цетилтриметиламмония бромида, 1,0 мл раствора борной кислоты, 1,5 мл раствора фтординитробензола и перемешивают. Колбу закрывают пробкой, выдерживают при перемешивании на водяной бане при температуре 60 °С в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида, прибавляют 150 мл растворителя, растворяют, обрабатывая ультразвуком в течение 3 мин, периодически встряхивая, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора цетилтриметиламмония бромида, 1,0 мл раствора борной кислоты, 1,5 мл раствора фтординитробензола и перемешивают. Колбу закрывают пробкой, выдерживают при перемешивании на водяной бане при температуре 60 °С в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Температура образца | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 360 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* мемантина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику мемантина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl в препарате, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250∙10∙50∙5∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙250∙5∙50∙5∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика мемантина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца мемантина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание мемантина гидрохлорида в стандартном образце мемантина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество мемантина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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