МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мемантина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Мемантин** |  |  |
| **Memantini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 3,5-Диметиладамантан – 1- амина гидрохлорид | |
|  | |
| C12H21N·НСl | М.м. 215,76 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, растворим или умеренно растворим в хлороформе.

**Подлинность**

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

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

*3. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

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

*Испытуемый раствор.* К 0,5 г (точная навеска) субстанции прибавляют 15 мл натрия гидроксида раствора 5 М и 20,0 мл гексана, встряхивают в течение 10 мин и переносят содержимое в делительную воронку. После разделения слоёв фильтруют часть верхнего (гексанового) слоя, высушивают, перемешивая с натрия сульфатом безводным, и дают отстояться. В качестве испытуемого раствора используют надосадочную жидкость.

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида.* К 50 мг (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида прибавляют 20 мл раствора натрия гидроксида 5 М и 20,0 мл гексана, встряхивают в течение 10 мин и переносят содержимое в делительную воронку. После разделения слоёв фильтруют часть верхнего (гексанового) слоя, высушивают, перемешивая с натрия сульфатом безводным, и дают отстояться. В качестве испытуемого раствора используют надосадочную жидкость.

*Стандартный раствор А.* Готовят раствор стандартных образцов примесей A, B, C, D и E в гексане с концентрацией по 2,5 мг/мл каждого.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают по 1,0 мл стандартного раствора А и раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида и доводят объём раствора гексаном до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора гексаном до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбувместимостью 10 мл помещают 0,1 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора раствором стандартного образца мемантина гидрохлорида до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора Б, 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.

*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 | 1:50; | | |
| Скорость потока | 4,0 мл/мин; | | |
| Объём пробы | 1 мкл; | | |
| Температура | колонка | 0 – 19 мин | 50 → 145 °С, |
|  |  | 19 – 29,5 мин | 145 → 250 °С, |
|  |  | 29,5 – 49,5 мин | 250 °С, |
|  | инжектор |  | 220 °С, |
|  | детектор |  | 300 °С. |

Уравновешивают колонку при температуре 220 °С в течение не менее 30 мин и охлаждают до 50 °С.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мемантин – 1; примесь A – около 0,77; примесь B – около 1,03; примесь C – около 1,07; примесь D – около 1,19; примесь E – около 1,44.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы:

*-* *разрешение (RS)* между пиками мемантина и примеси B должно быть не менее 6,0;

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

На хроматограмме стандартного раствора Б:

*-* *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 каждой из примесей A, B, C, D и E в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей A, B, C, D и E на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *C*0 | − | концентрация стандартного образца соответствующей примеси в стандартном растворе Б, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце соответствующей примеси, %. |

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца мемантина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание мемантина гидрохлорида в стандартном образце мемантина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,15 %;

- примесь B – не более 0,15 %;

- примесь C – не более 0,15 %;

- примесь D – не более 0,15 %;

- примесь E – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,50 %.

Не учитывают пики с относительными временами удерживания 0,11; 0,12; 0,13; 0,18 и 0,26 (пики остаточных растворителей) и пики, площадь которых менее площади мемантина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,01 %).

Вода. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

*Раствор внутреннего стандарта.* Готовят раствор адамантана в гексане с концентрацией 4,0 мг/мл.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в центрифужную пробирку вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл натрия гидроксида раствора 1 М, перемешивают, прибавляют 25,0 мл раствора внутреннего стандарта и встряхивают в течение 15 мин. После разделения слоёв фильтруют часть верхнего (гексанового) слоя через натрия сульфат безводный.

*Стандартный раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида помещают в центрифужную пробирку вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл натрия гидроксида раствора 1 М, перемешивают, прибавляют 25,0 мл раствора внутреннего стандарта и встряхивают в течение 15 мин. После разделения слоёв фильтруют часть верхнего (гексанового) слоя через натрия сульфат безводный.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

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

*- относительное стандартное отклонение* отношения площади пика мемантина к площади пика внутреннего стандарта должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl в субстанции в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | − | отношение площади пика мемантина к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | − | отношение площади пика мемантина к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца мемантина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание мемантина гидрохлорида в стандартном образце мемантина гидрохлорида, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке.