МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мемантина гидрохлорид, раствор для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Мемантин, раствор для приёма внутрь** |  |  |
| **Memantini hydrochloridi solutio ad usum internum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**pH.** От 6,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор натрия гидроксида.* Растворяют 7,4 г натрия гидроксида в 100 мл воды.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 0,2 г мемантина гидрохлорида, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,0 мл раствора натрия гидроксида, встряхивают в течение 5 мин. К полученному раствору прибавляют 5,0 мл толуола и энергично встряхивают в течение 5 мин. Полученный раствор переносят в делительную воронку и отделяют верхний органический слой. В качестве испытуемого раствора используют органический слой.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8 мг стандартного образца мемантина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В коническую колбу помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 10 мл воды и 1 мл раствора натрия гидроксида, встряхивают в течение 5 мин. Прибавляют 10,0 мл толуола и интенсивно встряхивают в течение 5 мин. Полученный раствор переносят в делительную воронку и отделяют верхний органический слой. В качестве раствора для проверки чувствительности хроматографической системы используют органический слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:5; |
| Скорость потока | 20 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температура | колонка | 0 – 5 мин | 150 °С, |
|  |  | 5–11 мин | 150→210 °С, |
|  |  | 11–21 мин | 210 °С, |
|  |  | 21–22 мин | 210→250 °С, |
|  |  | 22–42 мин | 250 °С, |
|  |  | 42–43 мин | 250→280 °С, |
|  |  | 43–53 мин | 280 °С, |
|  | инжектор |  | 230 °С, |
|  | детектор |  | 280 °С. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,02 % от суммы площадей всех пиков.

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

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

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

*Фосфатный буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 5,75 г калия дигидрофосфата, 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, 1,2 мл гексиламина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Боратный буферный раствор 0,05 М.* Растворяют 3,1 г борной кислоты, 3,75 г калия хлорида и 0,15 г натрия гидроксида в воде, доводят рН полученного раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 8,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Боратный буферный раствор 0,5 М.* Растворяют 3,1 г борной кислоты, 3,75 г калия хлорида и 0,15 г натрия гидроксида в воде, доводят рН полученного раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 8,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор 9-фторенилметилхлорформиата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,390 г 9-фторенилметилхлорформиата, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

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

*Растворитель.* Боратный буферный раствор 0,05 М—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 50 мг мемантина гидрохлорида, и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 4,0 мл раствора 9-фторенилметилхлорформиата и 4,0 мл боратного буферного раствора 0,5 М, встряхивают, выдерживают при комнатной температуре в течение 20 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида, растворяют в 30 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 4,0 мл раствора 9-фторенилметилхлорформиата и 4,0 мл боратного буферного раствора 0,5 М, встряхивают, выдерживают при комнатной температуре в течение 20 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* 9-Фторенилметилхлорформиат – около 2,4 мин; производное мемантина гидрохлорида – около 14 мин.

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

- *фактор асимметрии пика (AS)* производного мемантина гидрохлорида должен быть не более 1,5;

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

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50·50·5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·50·50·5}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика производного мемантина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика производного мемантина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца мемантина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание мемантина гидрохлорида в стандартном образце мемантина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество мемантина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.