МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мемантина гидрохлорид, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Мемантин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Memantini hydrochloridi tabulettae orodispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мемантина гидрохлорид, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» 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 ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. 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»).

*2. ГХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (А) (раздел «Родственные примеси»).

**Распадаемость.** Не более 1,5 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Калия дигидрофосфата раствор 0,05 М—метанол 450:550.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации мемантина гидрохлорида около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Температура детектора | 50 °С; |
| 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 более 3,0;

- *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 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·1000·1}{S\_{0}∙L·10·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·2}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида; |
|  | *а*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 15 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества мемантина гидрохлорида C12H21N·HCl.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г мемантина гидрохлорида, помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 10,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают в течение 10 мин, прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 40 %, перемешивают в течение 5 мин, прибавляют 10,0 мл гептана и перемешивают в течение 40 мин. Полученный раствор центрифугируют при скорости 3000 об/мин в течение 5 мин и фильтруют. Используют верхнюю фазу (гептановый слой).

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида (А).* Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 10,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают в течение 10 мин, прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 40 %, перемешивают в течение 5 мин, прибавляют 10,0 мл гептана и перемешивают в течение 40 мин. Полученный раствор центрифугируют при скорости 3000 об/мин в течение 5 мин и фильтруют. Используют верхнюю фазу (гептановый слой).

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл гептанового слоя раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора гептаном до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора гептаном до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора гептаном до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси С, растворяют в гептане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца примеси А и 20 мг стандартного образца примеси D, растворяют в гептане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 50 мкл стандартного раствора, 100 мкл раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора раствором стандартного образца мемантина гидрохлорида (А) до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора гептаном до метки.

Примечание

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | капиллярная 30 м × 0,53 мм, поли(фенил)(5)[диметил](95)силоксан*,* 5,0 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 5:1; |
| Давление в колонке | 7 psi; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Температура | колонка | 0-16 мин | 100→180 °С |
|  |  | 16–23 мин | 180→250 °С |
|  |  | 23-38 мин | 250 °С |
|  | инжектор | 250 °С; |
|  | детектор | 260 °С. |
| Время хроматографирования | 38 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида (А), раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Мемантин – 1 (около 16 мин); примесь А – около 0,7; примесь С – около 1,1; примесь D – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси А и мемантина должно быть не менее 3,0;

- *разрешение (RS)* между пиками мемантина и примеси С должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика мемантина должно быть не более 15,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·10·2·1·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10·10·10·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*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:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток.

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

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, диспергируют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до ожидаемой концентрации мемантина гидрохлорида около 0,5 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·20}{S\_{0}∙L·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·2}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида; |
|  | *а*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. |

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг мемантина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, диспергируют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца мемантина гидрохлорида.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца мемантина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 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 более 3,0;

- *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 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика мемантина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*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».