МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Донепезила гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Донепезил, таблетки** |  |  |
| **Donepezili hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит донепезила гидрохлорид или донепезила гидрохлорид моногидрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества донепезила гидрохлорида C24H29NО3∙HCl.

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

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М—метанол 25:75.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,9 г натрия декансульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 350:650. Доводят рН полученного раствора хлорной кислотой до 1,8±0,1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг донепезила гидрохлорида, прибавляют 75 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, встряхивают в течение 30 с, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца донепезила гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образцадонепезила гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 8.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси 8, растворяют в 4 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца донепезила гидрохлорида, растворяют в 10 мл метанола, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 8 и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь 1: (2*RS*)-5,6-диметокси-2-[(пиперидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-он, CAS 120013-39-0.

Примесь 3: 1-бензил-4-[(5,6-диметокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-инден-2-ил)метил]пиперидин-1-оксид, CAS 120013-84-5.

Примесь 8: (2*E*)-2-[(1-бензилпиперидин-4-ил)метилиден]-5,6-диметокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-он, CAS 145546-80-1.

Примесь 11: 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-оксипропил)-4,5-диметоксибензойная кислота, CAS 197010-25-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический 271 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Донепезил – 1, примесь 1 – около 0,33; примесь 11 – около 0,70; примесь 8 – около 0,92; примесь 3 – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примеси 8 и донепезила должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца донепезила гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика донепезила должно быть не более 8,0 % (6 введений).

*Фактор отклика.* Для расчёта содержания площадь пика примеси 11 делят на 0,6.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 0,5 %;

- примесь 3 – не более 0,5 %;

- примесь 11 – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

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

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

*Раствор стандартного образца донепезила гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образцадонепезила гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы

- *разрешение (RS)* между пиками примеси 8 и донепезила должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* донепезила должен быть не более 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца донепезила гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика донепезила должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание донепезила гидрохлорида C24H29NО3∙HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

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