МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мемантина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0460** |
| **Мемантин** |  |  |
| **Memantini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H21N·НСl | М.м. 215,76  |
| [41100-52-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3,5-Диметиладамантан – 1-амина гидрохлорид.

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

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области частот от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца мемантина гидрохлорида.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

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

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

*Испытуемый раствор.* В колбу вместимостью 100 мл помещают 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.* В колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца мемантина гидрохлорида, прибавляют 20 мл раствора натрия гидроксида 5 М и 20 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  А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С, 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D и 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси Е, растворяют в гексане и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор стандартного образца Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца 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 объём раствора гексаном до метки.

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

Примечание

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

Примесь B: 3,5-диметиладамантан -1-ол [707-37-9].

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 50м  × 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 | Инжектор | 220 °С; |
| Колонка | 50 °С в течение 19 мин,подъём 5 °С/мин до 145°С,145 °С в течение 10,5 мин,подъём 5 °С/мин до 250°С,выдержка 20 мин; |
| 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, раствор стандартного образца 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 раствора стандартного образца 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 введений).

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙20}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 раствора стандартного образца Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *C*0 | − | концентрация стандартного образца соответствующей примеси в растворе стандартного образца Б, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце соответствующей примеси, %. |

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мемантина на хроматограмме раствора стандартного образца Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца мемантина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание мемантина гидрохлорида в фармакопейном 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 относительным временем 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 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 ГХ (ОФС «Газовая хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями:

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

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый растворы.

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

- *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 введений).

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

$$Х=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{B\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 раствора стандартного образца;  |
|  | *a*1  | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца мемантина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание мемантина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце мемантина гидрохлорида, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.