

Clorhidrato de Donepezilo, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	24-abr-2020
Fecha Oficial	01-may-2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Donepezilo, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 5 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes. La revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en las pruebas de *Impurezas Orgánicas, Procedimiento 1* e *Impurezas Orgánicas, Procedimiento 2*.

- La *Prueba 5 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L1 marca XTerra RP18. El tiempo de retención típico para donepezilo es aproximadamente 6 minutos.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Donepezilo, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Heather Joyce, Enlace Científico Sénior (301-998-6792 o hrj@usp.org).

Clorhidrato de Donepezilo, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Donepezilo contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

Cambio en la redacción:

- A. ▲PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía Ultravioleta-Visible: 197U* (AF 1-may-2020)

Intervalo de longitud de onda: 220–360 nm

Solución muestra: Triturar un número adecuado de Tabletas y transferir una cantidad de polvo, equivalente a 10 mg de clorhidrato de donepezilo, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 80 mL de ácido clorhídrico 0,1 N SV y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Enfriar la solución a temperatura ambiente y diluir con ácido clorhídrico 0,1 N SV a volumen. Transferir una porción de esta solución a un tubo de centrifuga y centrifugar durante 15 minutos. Transferir 5 mL del sobrenadante transparente a un matraz volumétrico de 25 mL y diluir con ácido clorhídrico 0,1 N SV a volumen.

Análisis: Usando una celda de 1 cm, registrar el espectro UV de la *Solución muestra*.

Criterios de aceptación: La solución presenta máximos de absorción a 230; 271 y 315 nm.

- B.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Diluyente: Metanol y ácido clorhídrico 0,1 N SV (75:25)

Fase móvil: Disolver 2,5 g de 1-decanosulfonato de sodio en 650 mL de agua y agregar 1,0 mL de ácido perclórico y 350 mL de acetonitrilo. Si fuera necesario, ajustar con 0,5 mL adicionales de ácido perclórico a un pH de aproximadamente 1,8.

Solución de aptitud del sistema: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP y 0,008 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Donepezilo USP.

[NOTA—Disolver en un volumen de metanol equivalente al 40% del volumen del matraz, agitar por rotación suave y diluir con agua a volumen.]

Solución estándar: 0,4 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en *Diluyente*. [NOTA—Disolver en un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz, agitar por rotación suave y diluir con *Diluyente* a volumen.]

Solución muestra: Nominalmente 0,4 mg/mL de clorhidrato de donepezilo, que se prepara según se indica a continuación. Disolver un número adecuado de Tabletas en un volumen de *Diluyente* equivalente al 75% del volumen del matraz y someter a ultrasonido en un baño ultrasónico durante 20 minutos. Agitar la mezcla por rotación suave durante 30 segundos, dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con *Diluyente* a volumen. [NOTA—Si fuera necesario, agregar una barra mezcladora magnética al matraz y mezclar durante 10 minutos en un agitador magnético para facilitar la disolución.] Dejar en reposo unos pocos minutos para que los sólidos sedimenten. Pasar a través de un filtro adecuado, desechando los primeros 2–3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 271 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 μm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,4 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de donepezilo y donepezilo son aproximadamente 0,92 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de donepezilo y donepezilo, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5 para el pico de donepezilo, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de clorhidrato de donepezilo de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de clorhidrato de donepezilo de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de donepezilo en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N SV; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Procedimiento analítico: Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) usando uno de los métodos siguientes.

Método cromatográfico

Diluyente: Metanol y ácido clorhídrico 0,1 N SV (75:25)

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y ácido perclórico (35: 65: 0,1)

Solución madre del estándar A: 1,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en *Diluyente*

Solución madre del estándar B: 0,11 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, a partir de *Solución madre del estándar A* en *Medio*

Solución estándar: ($L/1000$) mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, a partir de *Solución madre del estándar B* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm, desechando los primeros mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC
Detector: UV 271 nm
Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm
Temperatura de la columna: 35°
Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5
Eficiencia de la columna: No menos de 5000 platos teóricos
Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL

Método espectrométrico

Solución madre del estándar: 0,11 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en agua

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 230 nm

Blanco: *Medio*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de donepezilo

Para Tabletas que contienen 23 mg de clorhidrato de donepezilo

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución* 2 de la USP.

Medio: *Solución amortiguadora* de fosfato de pH 6,8; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 3 y 8 h

Solución amortiguadora: 5,0 g/L de fosfato monobásico de amonio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,3

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (25:75)

Solución madre del estándar: 0,26 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Donepezilo USP a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Medio* equivalente al 70% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Pasar la solución a través de un filtro adecuado, desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de donepezilo

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5
Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de donepezilo de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de donepezilo de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_S)] + [C_1 \times V_S]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

C_i = concentración de clorhidrato de donepezilo en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 20
2	3	35–60
3	8	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Solución madre del estándar: 0,25 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Donepezilo USP a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de agua equivalente al 70% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y dejar que se enfríe a temperatura ambiente. Diluir con agua a volumen.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857)*.)

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 315 nm

Blanco: *Medio*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S$$

A_U = absorbancia de donepezilo de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de donepezilo de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de donepezilo en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	10–30
2	3	33–53
3	10	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,05 M, de pH 6,8 [ácido clorhídrico 0,1 N SV y 76 g/L de fosfato tribásico de sodio (25:75), ajustado con ácido clorhídrico 2 N SR o hidróxido de sodio 2 N SR a un pH de 6,8]; 900 mL, desgasificada

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión; ver *Disolución (711)*, *Figura 2a*.

Tiempos: 1; 3 y 8 h

Solución amortiguadora: 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio, que se prepara según se indica a continuación. Agregar 3 mL de trietilamina por cada 1 litro de 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,8.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (47:53)

Diluyente: Metanol y agua (50:50)

Solución madre del estándar: 0,53 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,027 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Reemplazar la porción retirada con el mismo volumen de *Medio*.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 268 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 μm

Velocidad de flujo: 1,3 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Tiempo de corrida: No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de donepezilo

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

- r_U = respuesta del pico de donepezilo de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de donepezilo de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_i \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_i) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de donepezilo en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	10–30
2	3	40–60
3	8	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de potasio 0,05 M (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,9 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustado con ácido fosfórico diluido en agua o hidróxido de sodio diluido en agua a un pH de 6,80); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión adecuados

Tiempos: 1; 3 y 9 h

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,0

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (40:60)

Diluyente: Metanol y agua (50:50)

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Donepezilo USP a un matraz volumétrico apropiado y disolver en un volumen de *Diluyente* equivalente al 50% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante no menos de 1 minuto para facilitar la disolución, luego diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 0,025 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP, a partir de *Solución madre del estándar*, en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechando no menos de los primeros 3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 271 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30 °

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de donepezilo

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

- r_U = respuesta del pico de donepezilo de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de donepezilo de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_S)] + [C_i \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_S)]) + [(C_2 + C_i) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de donepezilo en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	15–35
2	3	40–60
3	9	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de donepezilo ($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-may-2020)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):**
Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 1

[NOTA—De acuerdo con la ruta de síntesis usada, realizar el *Procedimiento 1* o el *Procedimiento 2*. Se recomienda el *Procedimiento 2* cuando cualquiera de las impurezas incluidas en la **Tabla 7**▲ (BR 1-may-2020) son productos de degradación potenciales.]

Diluyente, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,0008 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en *Diluyente*

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de donepezilo y donepezilo son aproximadamente 0,92 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de donepezilo y donepezilo, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 8,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

[NOTA—Identificar las impurezas usando los tiempos de retención relativos provistos en la **Tabla 5**▲ (BR 1-may-2020).]

Calcular el porcentaje de cualquier impureza individual en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza individual de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de clorhidrato de donepezilo de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de donepezilo en la *Solución muestra* (mg/mL)

F = factor de respuesta relativa (ver la **Tabla 5**▲ (BR 1-may-2020))

Criterios de aceptación: Ver la **Tabla 5**.

Tabla 5▲ (BR 1-may-2020)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Desbencil donepezilo ^a	0,33	1,0	0,5
Donepezilo de anillo abierto ^b	0,70	0,6	0,5
Clorhidrato de donepezilo	1,0	—	—
N-Óxido de donepezilo ^c	1,2	1,0	0,5
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	—	0,2

^a 5,6-Dimetoxi-2-(piperidin-4-ilmetil)indan-1-ona.

^b Ácido 2-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-oxopropil)-4,5-dimetoxibenzoico.

^c N-Óxido de 2-[(1-bencilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dimetoxiindan-1-ona.

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 2

Diluyente: Acetonitrilo y agua (25:75)

Solución A: Agregar 1 mL de ácido fosfórico a 1 litro de agua. Ajustar con trietilamina a un pH de 6,5. Pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 µm o menor.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la **Tabla 6**.

Tabla 6▲ (BR 1-may-2020)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	75	25
10	40	60
40	40	60
41	75	25
50	75	25

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en *Diluyente*. Puede someterse a ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Nominalmente 1,0 mg/mL de clorhidrato de donepezilo en *Diluyente*. Puede someterse a ultrasonido para facilitar la disolución.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 286 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, en cinco inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza especificada o cualquier producto de degradación individual en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza individual de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de clorhidrato de donepezilo de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Donepezilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de donepezilo en la *Solución muestra* (mg/mL)

F = factor de respuesta relativa del pico de la impureza correspondiente de la **Tabla 7**▲ (BR 1-may-2020)

Criterios de aceptación: Ver la **Tabla 7**.

Tabla 7 ▲ (BR 1-may-2020)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo ^a	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Desbencil donepezilo ^b	0,23	1,5	0,15
Análogo de donepezilo piridina ^c	0,49	1,9	0,15
Sal cuaternaria de donepezilo ^d	0,68	0,74	0,15
Clorhidrato de donepezilo	1,0	1,0	—
Análogo de donepezilo indeno ^e	1,7	2,2	0,15
Desoxidonepezilo ^f	2,1	1,3	0,15
Cualquier producto de degradación individual	—	1,0	0,1
Productos de degradación totales	—	—	1,0

^a Los tiempos de retención relativos están basados en un volumen de retraso de 1 mL en la elución por gradiente.

^b 5,6-Dimetoxi-2-(piperidin-4-ilmetil)indan-1-ona.

^c 5,6-Dimetoxi-2-(piridin-4-ilmetil)indan-1-ona; también conocida como DPML.

^d 1,1-Dibencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidinio; también conocido como donepezilo bencilo.

^e 1-Bencil-4-[(5,6-dimetoxiinden-2-il)metil]piperidina; también conocido como deshidrodesoxi donepezilo.

^f 1-Bencil-4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidina.

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

• **ETIQUETADO:** Si se usa una prueba para *Impurezas Orgánicas* diferente del *Procedimiento 1*, el etiquetado indica la prueba con la que cumple el artículo. Si se usa una prueba de *Disolución* diferente de la *Prueba 1*, el etiquetado indica la prueba con la que cumple el artículo.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Clorhidrato de Donepezilo USP

ER Compuesto Relacionado A de Donepezilo USP

(*E*)-2-[(1-Bencilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dimetoxiindan-1-ona.

C₂₄H₂₇NO₃ 377,48