

Clorhidrato de Donepezilo, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22-feb-2019
Fecha Oficial	01-mar-2019
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 de Disolución 4* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 4* fue validada usando una columna L7, marca ACE, C8. El tiempo de retención típico para donepezilo es aproximadamente 3 minutos.

Se actualizaron las referencias existentes de los reactivos para mantener la uniformidad con los nombres oficiales de entrada. Para información adicional sobre las referencias cruzadas de los reactivos, por favor ver el [Aviso Farmacopeico](#) relacionado. 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*.

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. ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA (197U)

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 \blacktriangle (BR 1-Mar-2019) y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Enfriar la solución a temperatura ambiente y diluir con ácido clorhídrico 0,1 N SV \blacktriangle (BR 1-Mar-2019) 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 \blacktriangle (BR 1-Mar-2019) 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

Cambio en la redacción:

PROCEDIMIENTO

Diluyente: Metanol y ácido clorhídrico 0,1 N SV \blacktriangle (BR 1-Mar-2019) (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 μ m

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,4 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

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 \blacktriangle ; (BR 1-Mar-2019) 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 \blacktriangle (BR 1-Mar-2019) (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 (C₂₄H₂₉NO₃ · 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 (C₂₄H₂₉NO₃ · 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 (C₂₄H₂₉NO₃ · 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 (C₂₄H₂₉NO₃ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

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

- 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_S = 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), ajustada 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 q/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 q/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):

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

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_7 \times V_5)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_7) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

- 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_5 = 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*. (BR 1-Mar-2019)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 1

[NOTA—Basándose en la ruta de síntesis usada, realizar el *Procedimiento 1* o *Procedimiento 2*. Se recomienda el *Procedimiento 2* cuando cualquiera de las impurezas incluidas en la *Tabla 6* (BR 1-Mar-2019) 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 3*.]
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 4*) (BR 1-Mar-2019)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4 (BR 1-Mar-2019)

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 5*.

Tabla 5 (BR 1-Mar-2019)

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 6

6 ▲ (BR 1-Mar-2019)

Criterios de aceptación: Ver la [▲]Tabla 6.

Tabla 6 ▲ (BR 1-Mar-2019)

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

Tabla 6 ▲ (BR 1-Mar-2019) (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo ^a	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
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