|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Топирамат, капсулы** |  | **ФС** |
| **Топирамат, капсулы** |  |  |
| **Topiramati capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат топирамат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества топирамата C12H21NO8S.

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

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

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

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,5 г аммония ацетата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 4,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 20:80.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 60 мг топирамата, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца топирамата и 6 мг стандартного образца примеси А (2,3:4,5-бис-*O*-(пропан-2,2-диил)-β-D-фруктопираноза, CAS 20880-92-6), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

 *Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура детектора | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика топирамата.  |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков топирамата и примеси А используют хроматограмму стандартного раствора.

*Относительное время удерживания соединений.* Топирамат – 1 (около 30 мин); примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение* (*R*) между пиками примеси А и топирамата должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* пика(*As*) топирамата должен быть не более 5,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика топирамата должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика топирамата должно быть не менее 5.

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

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика топирамата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца топирамата, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание топирамата в стандартном образце топирамата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество топирамата в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,7 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Сульфаматы и сульфаты.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор 4-гидроксибензойной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,8 г 4-гидроксибензойной кислоты, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—раствор 4-гидроксибензойной кислоты 2,5:97,5. Доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 9,4±0,5.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 300 мг топирамата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФ, перемешивают в течение 30 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 1,5 мг (точная навеска) натрия сульфата безводного и около 1,5 мг (точная навеска) сульфаминовой кислоты, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, анионообменная смола для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура детектора | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Объём пробы | 70 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика сульфата.  |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков сульфамат- и сульфат-анионов используют хроматограмму стандартного раствора.

*Относительное время удерживания соединений.* Сульфат – 1 (около 17 мин); сульфамат – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение* (*R*) между пиками сульфамат- и сульфат-анионов должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* пиков(*As*) сульфамат- и сульфат-анионов должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков сульфамат- и сульфат-анионов должно быть не более 15,0 % (6 определений).

Содержание сульфатов в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

 ,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика сульфат-аниона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сульфат-аниона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска натрия сульфата безводного, мг; |
|  | *а*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание натрия сульфата в образце натрия сульфата безводного, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество топирамата в одной капсуле, мг; |
|  | 96,06 | **–** | ионная масса сульфат-аниона; |
|  | 142,04 | **–** | молекулярная масса натрия сульфата. |

Содержание сульфаматов в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

 ,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика сульфамат-аниона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сульфамат-аниона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска сульфаминовой кислоты, мг; |
|  | *а*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульфаминовой кислоты в образце сульфаминовой кислоты, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество топирамата в одной капсуле, мг; |
|  | 96,09 | **–** | ионная масса сульфамат-аниона; |
|  | 97,09 | **–** | молекулярная масса сульфаминовой кислоты. |

*Допустимое содержание примесей:*

- сульфаты – не более 0,25 %;

- сульфаматы не более 0,25 %.

**Однородность дозирования.** 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 топирамата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 60 мг (точная навеска) стандартного образца топирамата, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца топирамата и испытуемый раствор.

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

 - *фактор асимметрии* пика (*AS*) топирамата должен быть не более 5,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика топирамата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

 - *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику топирамата, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание топирамата C12H21NO8S в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

 ,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика топирамата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика топирамата на хроматограмме раствора стандартного образца топирамата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца топирамата, мг; |
|  | *а*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание топирамата в стандартном образце топирамата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество топирамата в одной капсуле, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.