|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Топирамат** |  | **ФС** |
| **Топирамат** |  |  |
| **Topiramatum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

[2,3:4,5-Бис-*O*-(пропан-2,2-диил)-β-D-фруктопираноз-1-ил]сульфамат



|  |  |
| --- | --- |
| C12H21NO8S | М.м. 339,36 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % топирамата C12H21NO8S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метиленхлориде и спирте 96 %, мало растворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца топирамата.

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

**Удельное вращение.** От −28,6 до −35,0 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (0,4 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мг стандартного образца фруктозы и 3 мг стандартного образца примеси А (2,3:4,5-бис-*O*-(пропан-2,2-диил)-β-D-фруктопираноза, CAS 20880-92-6), растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 55 °С; |
| Температура детектора | 55 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика топирамата. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков фруктозы и примеси А используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Топирамат – 1 (около 7 мин); фруктоза – около 0,45; примесь А – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками примеси А и топирамата должно быть не менее 1,0;

- *фактор асимметрии* пика(*As*) топирамата должен быть не более 1,2;

- *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 1500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика топирамата должно быть не менее 10.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,3 %;

- фруктоза – не более 0,3 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 60 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 45 мг (точная навеска) натрия сульфата безводного и около 30 мг (точная навеска) сульфаминовой кислоты, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ 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. |

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 10 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);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пикам сульфамат- и сульфат-анионов, должна составлять не менее 700 теоретических тарелок.

Содержание сульфатов в субстанции 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 субстанции, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание натрия сульфата в образце натрия сульфата безводного, %; |
|  | 96,06 | **–** | ионная масса сульфат-аниона; |
|  | 142,04 | **–** | молекулярная масса натрия сульфата. |

Содержание сульфаматов в субстанции 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 субстанции, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульфаминовой кислоты в образце сульфаминовой кислоты, %; |
|  | 96,09 | **–** | ионная масса сульфамат-аниона; |
|  | 97,09 | **–** | молекулярная масса сульфаминовой кислоты. |

*Допустимое содержание примесей:*

- сульфаты – не более 0,1 %;

- сульфаматы – не более 0,1 %.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца топирамата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца топирамата, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика топирамата. |

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 2,0;

- *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 1500 теоретических тарелок.

Содержание топирамата C12H21NO8S в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество 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 субстанции, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание топирамата в стандартном образце топирамата, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

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