МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Габапентин, капсулы** |  | **ФС** |
| **Габапентин, капсулы** |  |  |
| **Gabapentini capsulae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества габапентина C9H17NO2.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество габапентина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,06 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации габапентина около 0,11 мг/мл.

*Раствор стандартного образца габапентина.* Около 44,4 мг (точная навеска) стандартного образца габапентина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворение до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца габапентина и испытуемый раствор.

Количество габапентина C9H17NO2 , перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙500∙F∙P}{S\_{0}∙L∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙50}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика габапентина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика габапентина на хроматограмме раствора стандартного образца габапентина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца габапентина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание габапентина в стандартном образце габапентина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество габапентина в одной капсуле, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) от заявленного количества габапентина C**9**H**1**7NO2.

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Буферный раствор рН 1,80.* Растворяют 0,58 г аммония дигидрофосфата и 1,83 г натрия перхлората в 950 мл воды, доводят значение рН раствора хлорной кислотой до 1,80±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 2,00.* Растворяют 2,32 г аммония дигидрофосфата в 950 мл воды, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 2,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор рН 1,80 200:800.

*Растворитель.* Буферный раствор рН 2,00.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,3 г габапентина, прибавляют 25 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 6 мг (точная навеска) стандартного образца габапентина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 2-азаспиро[4,5]декан-3-он, CAS 64744-50-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика габапентина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Габапентин – 1 (около 5 мин); примесь А – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками габапентина и примеси А должно быть не менее 15;

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* габапентина должен быть не более 2,0;

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси А должен быть не более 2,0;

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

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику габапентина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

Однородность дозирования. Определение проводят 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.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую 0,3 г габапентина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца габапентина*. Около 18 мг (точная навеска) стандартного образца габапентина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца габапентина и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* габапентина должен быть не более 2,0;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику габапентина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание габапентина C9H17NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50·10·}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙3,0·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙0,06},$$

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

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».