МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Габапентин** |  | **ФС.2.1.0648** |
| **Габапентин** |  |  |
| **Gabapentinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C9H17NO2 | М.м. 171,24 |
| [60142-96-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[1-(Аминометил)циклогексил]уксусная кислота.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % габапентина C9H17NO2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

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

\*Проявляет полиморфизм. Растворяется в разбавленных растворах кислот и щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1*.*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца габапентина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,5 г субстанции в смеси уксусная кислота—метанол—вода 0,5:19,5:30 должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 6,5 до 7,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

Сумма примесей, определённая методами 1 и 2 – не более 0,5 %.

***Метод 1.*** 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 перхлоратав 950 мл воды, доводят значение рН раствора хлорной кислотой до 1,80, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 концентрированной до 2,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор рН 1,80 240:760.

*Растворитель.* Буферный раствор рН 2,00.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,14 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 7 мг фармакопейного стандартного образца примеси А и 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 2-азаспиро[4.5]декан-3-он [64744-50-9].

Примесь В: (1-цианоциклогексил)уксусная кислота [133481-09-1].

Примесь D: (1-[(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил)метил]циклогексил} уксусная кислота [1076198-17-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика габапентина. |

Примечание – После каждого хроматографирования, колонку следует промывать ацетонитрилом.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Габапентин – 1 (около 4 мин); примесь А – около 2,4; примесь В – около 2,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А и пика примеси В используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и примеси B должно быть не менее 2,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

***Метод 2.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 1» со следующими изменениями.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол*—*буферный раствор 1,80—ацетонитрил 300:350:350.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 1,2-кратное от времени удерживания пика примеси D. |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси D габапентина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Примесь D – 1 (около 10 мин).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 0,05 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (менее 0,03 %) и пики, с относительными временами удерживания менее 0,4 по отношению к пику примеси D.

**Вода.** Не более 0,3 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,01 %.

Помещают 1,5 г (точная навеска) субстанции в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси уксусная кислота—метанол—вода 0,5:19,5:30. Полученный раствор титруют 0,001 М раствором серебра нитрата потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,001 М раствора серебра нитрата соответствует 0,03545 мг хлорид-иона.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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. Метод 1» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца габапентина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,14 г (точная навеска) фармакопейного стандартного образца габапентина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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 5,0.

Содержание габапентина C9H17NO2 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика габапентина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика габапентина на хроматограмме раствора стандартного образца габапентина; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца габапентина, мг; |
|  | *P* | − | содержание габапентина в фармакопейном стандартном образце габапентина, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.