**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Топирамат** |  | **ФС.2.1.0488** |
| **Топирамат** |  |  |
| **Topiramatum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H21NO8S | М.м. 339,36 |
| [97240-79-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

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

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 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»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От −28,6 до −35,0 в пересчёте на безводное вещество (0,4 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 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 фармакопейного стандартного образца фруктозы и 3 мг фармакопейного стандартного образца примеси А (2,3:4,5-бис-*O*-(пропан-2,2-диил)-β-D-фруктопираноза [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 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 | 50 °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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Топирамат – 1 (около 8 мин); фруктоза – около 0,45; примесь А – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) 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 введений);

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

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь А – не более 0,3 %;

- фруктоза – не более 0,3 %;

- любая другая 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 1 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 1000 мл 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 25:975. Доводят значение pH натрия гидроксида раствором 1 М до 9,4.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 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 45 мг (точная навеска) натрия сульфата безводного и 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 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, анионообменная смола для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура детектора | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Объём пробы | 70 мкл. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сульфат-аниона – 1; сульфамат-аниона – около 0,44.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площадей пиков сульфамат-аниона и сульфат-аниона должно быть не более 15,0 % (6 введений);

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1∙96,04}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙142,04} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика сульфат-аниона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сульфат-аниона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | **–** | навеска натрия сульфата безводного, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание натрия сульфата в образце натрия сульфата безводного, %; |
|  | 96,06 | **–** | молекулярная масса сульфат-аниона; |
|  | 142,04 | **–** | молекулярная масса натрия сульфата. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1∙96,09}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙97,09},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика сульфамат-аниона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сульфамат-аниона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | **–** | навеска сульфаминовой кислоты, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульфаминовой кислоты в образце сульфаминовой кислоты, %; |
|  | 96,09 | **–** | молекулярная 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 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» со следующими изменениями.

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

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

*Хроматографические условия*

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

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца топирамата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и топирамата должно быть не менее 1,5.

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 введений);

Содержание топирамата C12H21NO8S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)} ,$$

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте, в герметично укупоренной упаковке.