МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбамазепин, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Карбамазепин, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Carbamazepini tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат карбамазепин, таблетки с пролонгированным высвобождением (таблетки с пролонгированным высвобождением; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества карбамазепина C15H12N2O.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца карбамазепина в области от 260 до 320 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,1 г карбамазепина, прибавляют 70 мл метанола, встряхивают в течение 60 мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают, выдерживают в течение 10–15 мин и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца карбамазепина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца карбамазепина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

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

***Метод 1.***

*Подвижная фаза (ПФ).* Метиленхлорид—метанол—вода 45:450:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,4 г карбамазепина, прибавляют 70 мл метанола, встряхивают в течение 60 мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают, выдерживают в течение 10–15 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца карбамазепина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещаютоколо 5 мг (точная навеска) стандартного образца карбамазепина, растворяют в метаноле, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца карбамазепина и 15 мг фенитоина, растворяют в метаноле, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 30 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 7 мкм; |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца карбамазепина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Карбамазепин – 1; фенитоин – около 0,8.

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

*- разрешение (RS)* между пиками фенитоина и карбамазепина должно быть не менее 2,8;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика карбамазепина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,08}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбамазепина на хроматограмме раствора стандартного образца карбамазепина; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца карбамазепина, мг; |
|  | *P* | − | содержание карбамазепина в стандартном образце карбамазепина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество карбамазепина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—вода 150:350:500.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мг стандартного образца карбамазепина и 2,5 мг иминостильбена, растворяют в метаноле, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца карбамазепина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Карбамазепин – 1; иминостильбен – около 3,3.

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

*- разрешение (RS)* между пиками карбамазепина и иминостильбена должно быть не менее 10;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика карбамазепина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,08}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбамазепина на хроматограмме раствора стандартного образца карбамазепина; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца карбамазепина, мг; |
|  | *P* | − | содержание карбамазепина в стандартном образце карбамазепина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество карбамазепина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей, определяемая методами 1 и 2, – не более 0,5 %.

**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. Метод 1» со следующими изменениями.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг фенитоина, растворяют в метаноле, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси. Метод 1») и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца карбамазепина, растворяют в метаноле, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

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

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

*- разрешение (RS)* между пиками фенитоина и карбамазепина должно быть не менее 2,8;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика карбамазепина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание карбамазепина C15H12N2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100·5·20·10}{B\_{0}∙a\_{1}∙L∙50·1·10·5}=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·40}{B\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | **–** | отношение площади пика карбамазепина к площади пика фенитоина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | **–** | отношение площади пика карбамазепина к площади пика фенитоина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца карбамазепина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание карбамазепина в стандартном образце карбамазепина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество карбамазепина в одной таблетке, мг. |

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