**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбамазепин** |  | **ФС.2.1.0020** |
| **Карбамазепин** |  |  |
| **Carbamazepin** |  | **Взамен ФС.2.1.0020.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C15H12N2O | М.м. 236,27 |
| [298-46-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5*H*-Дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % карбамазепина C15H12N2O в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Обладает полиморфизмом.

**Растворимость**. Легко растворим в хлороформе, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало или практически нерастворим 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 карбамазепина. Испытание следует проводить в виде дисков без предварительной обработки.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл приготовленного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 237 и 285 нм и минимумы при 233 и 258 нм*.*

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 189 до 193 °С (ОФС «Температура плавления»).

**Кислотность или щёлочность**. К 1,0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, перемешивают в течение 15 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 50 мкл фенолфталеина раствора 1 % и 0,5 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М; раствор должен окраситься в красный цвет. Прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М; раствор должен обесцветиться. Прибавляют 0,15 мл метилового красного раствора 0,05 %; раствор должен окраситься в красный цвет.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Растворитель*. Метанол―вода 500:500.

*Подвижная фаза*. Тетрагидрофуран―метанол―вода 30:120:850. К 1000 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл муравьиной кислоты 99,7 % и 0,5 мл триэтиламина.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 60 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле с использованием ультразвуковой бани и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 7,5 мг фармакопейных стандартных образцов карбамазепина, примеси А и примеси Е, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (дигидрокарбамазепин) 10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид [3564-73-6].

Примесь Е: (иминодибензил) 10,11-Дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин [494-19-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель цианосилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 8-кратное от времени удерживания карбамазепина. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений*. Карбамазепин – 1 (около 10 мин ): примесь А – около 0,9; примесь Е – около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора *разрешение* *(R)* между пиками примеси А и карбамазепина должно быть не менее 1,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А и Е не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме, стандартного раствора (не более 0,15 %).

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика карбамазепина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,1 %),

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика карбамазепина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды**. Не более 0,02 %.

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу помещают 0,6 г субстанции, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,8 мкм. Доводят 10 мл полученного раствора водой до 15 мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл хлорида стандартного раствора 400 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

К 5 мл испытуемого раствора и 5 мл раствора сравнения прибавляют по 1 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и выливают в пробирки, содержащие 1 мл серебра нитрата раствора 1,7 %.

Пробирки с испытуемым раствором и раствором сравнения помещают в защищённое от света место. Через 5 мин пробирки просматривают на чёрном фоне перпендикулярно оси пробирок.

Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

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

**Тяжёлые** **металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**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 50 мл помещают около 10 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца карбамазепина*.В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 60 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца карбамазепина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца карбамазепина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца карбамазепина *относительное стандартное отклонение* площади пика карбамазепина должно быть не более 2,0 %.

Содержание C15H12N2O в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | площадь пика карбамазепина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | − | площадь пика карбамазепина на хроматограмме раствора стандартного образца карбамазепина; |
|  |  | − | навеска субстанции, мг; |
|  |  | − | навеска фармакопейного стандартного образца карбамазепина, мг; |
|  |  | − | содержание карбамазепина в фармакопейном стандартном образце карбамазепина, %. |
|  |  | − | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.