**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Окскарбазепин** |  | **ФС.2.1.0536** |
| **Окскарбазепин** |  |  |
| **Oxcarbazepinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H12N2O2 | М.м. 252,27 |
| [28721-07-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10-Оксо-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % окскарбазепина C15H12N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или слегка оранжевый кристаллический порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 окскарбазепина.

ИСПЫТАНИЯ

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

Испытание проводят в защищённом от света месте. Растворы, содержащие окскарбазепин и его примеси, защищают от света.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,54 г калия дигидрофосфата и 8,9 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,8 г аскорбиновой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор В.* Растворяют 1,8 г натрия эдетата в смеси раствор А—вода 500:500.

*Растворитель*. Ацетонитрил—раствор Б 50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—раствор В—тетрагидрофуран—вода 50:100:100:750.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Раствор В—тетрагидрофуран—вода—ацетонитрил 100:100:200:600.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 25 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора раствором Б до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А 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.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца смеси примесей окскарбазепина, содержащего примеси A, В, I и K, в 0,5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора до 1,0 мл раствором Б.

Примечание

Примесь A (карбамазепин): 5*H*-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид [298-46-4].

Примесь В: 10-метокси-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид [28721-09-7].

Примесь I: 10,11-диоксо-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид [537693-29-1].

Примесь K: 10-оксо-*N*-формил-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид [1346601-76-0].

Примесь L: *N*-ацетил-10-оксо-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилгексилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 60 | 40 |
| 10–20 | 60 → 5 | 40 → 95 |
| 20–27 | 5 | 95  |
| 27–30 | 5 → 60 | 95 → 40 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений.* Окскарбазепин – 1 (около 6 мин); примесь I – около 0,8; примесь A – около 1,3; примеси K и L – около 1,4; примесь В – около 1,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, I и K используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу смеси примесей окскарбазепина.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примесей K и L и примеси A должно быть не менее 4,0.

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

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙1·1·100}{S\_{0}·100·10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*i | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | – | площадь пика окскарбазепина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси В и I – не более 0,1 % каждая;

- сумма примесей K и L – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,05 %;

- сумма всех примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

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

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

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца окскарбазепина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца окскарбазепина, растворяют в 25 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора раствором Б до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 60 | 40 |
| 7–8 | 60 → 5 | 40 → 95 |
| 8–13 | 5 | 95 |

Хроматографируют раствор стандартного образца окскарбазепина и испытуемый раствор Б.

Содержание окскарбазепина C15H12N2O2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50·50·5∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5·50∙50∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика окскарбазепина на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика окскарбазепина на хроматограмме раствора стандартного образца окскарбазепина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца окскарбазепина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание окскарбазепина в фармакопейном стандартном образце окскарбазепина, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.