МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Фенилбутазон, ФС**

**мазь для наружного применения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фенилбутазон, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фенилбутазона C19H20N2O2.

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

**Подлинность**. *1.* *Спектрофотометрия*. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимум при 268 нм («Количественное определение»).

*2. Качественная реакция*. Навеску препарата, содержащую 0,12 г фенилбутазона, смешивают с 3 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают в течение 3 мин, прибавляют 0,02 г натрия нитрита и слегка нагревают; должно появиться оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишнево-красное и наблюдаться выделение пузырьков газа.

**Размер частиц**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Мази».

**pH**. от 4,5 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, содержащую 0,05 г фенилбутазона, помещают в стеклянный стакан, прибавляют 9 мл воды (предварительно кипяченной и охлажденной), перемешивают на магнитной мешалке в течение 5 мин и отстаивают. После седиментации измеряют pH надосадочной жидкости. Параллельно проводят 3 испытания.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Все растворы фенилбутазона используют свежеприготовленными.*

*5,25 % раствор лимонной кислоты*. 5,25 г лимонной кислоты растворяют в 100 мл воды.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 1,36 г натрия ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят рН раствора до 5,2 ± 0,05 5,25 % раствором лимонной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель*. Смешивают 600 мл ацетонитрила и 400 мл воды, доводят pH раствора до 2,0 ± 0,05 фосфорной кислотой.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, содержащую около 50 мг фенилбутазона, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл растворителя и встряхивают на шейкере в течение 30 мин. доводят объем раствора растворителем до метки и центрифугируют при 4000 об/мин. Используют надосадочную жидкость.

*Раствор стандартного образца*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фенилбутазона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки (при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин). 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Растворы примеси А, В, С и D.* По 5 мг примеси А, стандартного образца примеси В, примеси С и примеси D помещают в мерные колбы вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки (при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин).

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* По 1,0 мл каждого из растворов примесей помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: (2*RS*)-2-[(1,2-дифенилгидразинил)карбонил]гексановая кислота, CAS 3583-64-0;

Примесь В: 4-бутил-4-гидрокси-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион, CAS 16860-43-8;

Примесь С: 1,2-дифенилгидразин, CAS 122-66-7;

Примесь D: 1,2-дифенилдиазен, CAS 103-33-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм;  |
| Объем пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–10 | 70 | 30 | Изократический |
| 10–20 | 70→40 | 30→60 | Линейный градиент |
| 20–35 | 40 | 60 | Изократический |
| 35–40 | 40→70 | 60→30 | Линейный градиент |
| 40–45 | 70 | 30 | Изократический |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора для проверки пригодности хроматографической системы) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пикам примесей А, В, С и D, должна быть не менее 1000 т.т.;

- *фактор асимметрии* пиков фенилбутазона и примесей А, В, С и D должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *разрешение* (*R*) между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика фенилбутазона должно быть не более 2 %.

*Относительные времена удерживания соединений*. Фенилбутазон – 1 (около 13 мин); примесь А около 0,5; примесь В около 1,2; примесь С около 1,3; примесь D около 1,8.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фенилбутазона на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *ai* | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца фенилбутазона, мг; |
|  | *P* | – | содержание фенилбутазона в стандартном образце фенилбутазона, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фенилбутазона в препарате, г/г. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь А – не более 1,0 %;

- примесь В – не более 1,0 %;

- примесь D – не более 0,2 %;

- наибольшая единичная неидентифицированная примесь – не более 1,0 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %;

- сумма всех примесей – не более 3,5 %.

Не учитывают пики менее 0,125 %.

**Масса содержимого упаковки**. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Растворитель*. Хлороформ – метанол 2:1.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, содержащую около 25 мг фенилбутазона, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, встряхивают на шейкере при 200 об/мин в течение 20 мин, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл метанола, 5,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца фенилбутазона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл метанола, 5,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл растворителя и 5,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание фенилбутазона C19H20N2O2 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1∙P∙50∙100}{A\_{0}∙100∙100∙a\_{1}∙1∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙2}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца фенилбутазона, мг; |
|  | *P* | – | содержание фенилбутазона в стандартном образце фенилбутазона, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фенилбутазона в препарате, г/г. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.