МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нафтифина гидрохлорид, крем для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Нафтифин, крем для наружного применения** |  |  |
| **Naftifini hydrochloridi cremor ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нафтифина гидрохлорид, крем для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нафтифина гидрохлорида C21H21N·HCl.

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

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

**pH.** От 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие нафтифин, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,88 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 1,42 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—вода—ацетонитрил 190:220:590.

*Растворитель.* 2-Пропанол.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, соответствующую около 25 мг нафтифина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца нафтифина гидрохлорида и 10 мг (точная навеска) коричного альдегида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 1 мг (точная навеска) примеси А, прибавляют 2,0 мл стандартного раствора А,растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: *N*-метил-1-(нафталин-1-ил)метанамин, CAS 14489-75-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель фенилсилильный эндкепированный для хроматографии, 7 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика нафтифина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Нафтифин – 1; коричный альдегид – около 0,4; примесь А – около 1,77.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора Б:

*– разрешение (RS)* между пиками нафтифина и примеси А должно быть не менее 1,2;

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* нафтифина должен быть не более 2,0;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика нафтифина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*– относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*– относительное стандартное отклонение* площади пика коричного альдегида должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нафтифина, должна составлять не менее 3500 теоретических тарелок.

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙4},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *а*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска примеси А, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в примеси А, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нафтифина гидрохлорида в препарате, г/г. |

Содержание коричного альдегида в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙2∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙40},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика коричного альдегида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика коричного альдегида на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *а*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска коричного альдегида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в коричном альдегиде, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нафтифина гидрохлорида в препарате, г/г. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙2∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙40},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нафтифина на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *а*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нафтифина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание нафтифина гидрохлорида в стандартном образце нафтифина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нафтифина гидрохлорида в препарате, г/г. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 1,0 %;

– коричный альдегид – не более 1,0 %;

– любая другая примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

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

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

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

*Растворитель.* 2-Пропанол—хлористоводородная кислота концентрированная 1000:0,3.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора А, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика нафтифина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание нафтифина гидрохлорида C21H21N·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙5∙25∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙5∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика нафтифина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика нафтифина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца нафтифина гидрохлорида, мг; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | – | содержание нафтифина гидрохлорида в стандартном образце нафтифина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание нафтифина гидрохлорида в препарате, г/г. |

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