**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сертаконазола нитрат** |  | **ФС** |
| **Сертаконазол** |  |  |
| **Sertaconazoli nitras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 1-{(2*RS*)-2-(2,4-Дихлорфенил)-2-[(7-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метокси]этил}-1*H*-имидазола нитрат | |
|  | |
| C20H15Cl3N2OS·HNO3 | М.м. 500,8 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % сертаконазола нитрата C20H15Cl3N2OS·HNO3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %, метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сертаконазола нитрата.

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 240 до 340 нм должен иметь максимумы при 260 нм, 293 нм, 302 нм с удельным показателем поглощения от 1,16 до 1,28.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*3. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 32 %**—**толуол**—**диоксан 1:40:60.

*Растворитель.* Аммиака раствор концентрированный 32 %**—**метанол 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сертаконазола нитрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40 мг стандартного образца сертаконазола нитрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20 мг стандартного образца миконазола нитрата, растворяют в растворе стандартного образца сертаконазола нитрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца сертаконазола нитрата. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей, помещают в камеру с парами йода, выдерживают в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться 2 чётко разделённых зоны адсорбции

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции сертаконазола на хроматограмме раствора стандартного образца сертаконазола нитрата.

*4. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на нитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 156 до 161 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнения с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Натрия дигидрофосфата раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,5 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—натрия дигидрофосфата раствор 370:630.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг стандартного образца сертаконазола нитрата, 5 мг стандартного образца миконазола нитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл 1,0 мл поученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (1*RS*)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этан-1-ол, CAS 24155-42-8.

Примесь В: 3-(бромметил)-7-хлор-1-бензотиофен, CAS 17512-61-7.

Примесь С: (7-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метанол, CAS 142181-53-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,3-кратное от времени удерживания пика сертаконазола. |

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

*Время удерживания соединений*. Нитрат-ион – около 1 мин; миконазол – около 17 мин; сертаконазол – около 19 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками миконазола и сертаконазола должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B и С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики нитрат-иона и пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси уксусная кислота безводная**—**метилэтилкетон 1:1 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 50,08 мг сертаконазола нитрата C20H15Cl3N2OS·HNO3.

**Хранение**. В защищённом от света месте.