**Итраконазол, капсулы ФС**

**Итраконазол, капсулы Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат итраконазол, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества итраконазола C35H38Cl2N8O4.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания итраконазола на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания итраконазола на хроматограмме раствора стандартного образца итраконазола (раздел «Родственные примеси»).

*2.* *Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца итраконазола (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации итраконазола около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца итраконазола*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца итраконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют в 80 мл метанола, обрабатывают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца итраконазола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 255 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество итраконазола, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца итраконазола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца итраконазола, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество итраконазола в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание итраконазола в стандартном образце итраконазола, %. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) итраконазола C35H38Cl2N8O4.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 0,08 М раствор тетрабутиламмония гидросульфата.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*.Ацетонитрил.

*Растворитель.* Метанол – тетрагидрофуран 1:1.

*Испытуемый раствор А.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г итраконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл растворителя, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Испытуемый раствор Б.* 2,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца итраконазола.* Около40 мг стандартного образца итраконазола помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл тетрагидрофурана, встряхивают и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* 5,0 мг стандартного образца миконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора А и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | *ПФА*, % | *ПФБ,* % | Режим |
| 0–20 | 80 → 50 | 20 → 50 | Линейный градиент |
| 20–25 | 50 | 50 | Изократический |
| 25–30 | 80 | 20 | Изократический |

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

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

*Относительные времена удерживания соединений*. Итраконазол – 1,0 (около 11 мин), миконазол – около 0,95.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,25 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотомерии.

*Растворитель.* Метанол ‒ 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты 9:1.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 50 мг итраконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца итраконазола*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца итраконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. Растворитель.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца итраконазола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 259 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание итраконазола C35H38Cl2N8O4 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца итраконазола; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца итраконазола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание итраконазола в стандартном образце итраконазола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество итраконазола в одной капсуле, мг. |

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте.