**Клотримазол, мазь для ФС**

**наружного применения**

**Клотримазол, мазь для**

**наружного применения**

**Clotrimazolum, ungventum**

**ad usum externum Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клотримазол, крем 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 клотримазола C22H17ClN2.

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

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

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

**pH**. От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*0,02 М раствор фосфорной кислоты*. 1,2 мл фосфорной кислоты концентрированной растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1 л.

*10 % раствор триэтиламина в метаноле*. 10 мл триэтиламина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол – 0,02 М раствор фосфорной кислоты 7:3, доведенные 10 % раствором триэтиламина в метаноле до pH 7,5±0,1.

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, соответствующую 20 мг клотримазола, экстрагируют нагреванием с 35 мл метанола на водяной бане при 50 °С, периодически встряхивая. Извлекают из водяной бани, раствор помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 35 мл метанола, охлаждают до комнатной температуры. Доводят объем раствора 0,02 М раствором фосфорной кислоты до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А клотримазола*. 20 мг стандартного образца примеси А клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора раствором стандартного образца примеси А клотримазола до метки.

Примечание.

Примесь А: дифенил(2-хлорфенил)метанол, CAS 66774-02-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика клотримазола. |

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:

- *разрешение* между пиками клотримазола и примеси А клотримазола должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* пиков клотримазола и примеси А клотримазола должны быть не более 2,5.

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А клотримазола и испытуемый раствор.

*Допустимое содержание примесей:*

- площадь пика примеси А клотримазола должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А клотримазола (не более 1 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси должна быть не более 0,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А клотримазола (не более 0,5 %);

- суммарное содержание всех примесей должно быть не более 1,5 %.

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 (ОФС «Хроматография», ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*0,02 М раствор фосфорной кислоты*. 1,2 мл фосфорной кислоты концентрированной растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1 л.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Метанол – 0,02 М раствор фосфорной кислоты 3:7, доведенные аммиаком водным до pH 7,5±0,1.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, соответствующую около 30 мг клотримазола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл метанола, перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца*. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика клотримазола. |

*Режим градиента*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 25 | 85 | 15 |
| 25 – 30 | 10 | 90 |

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора стандартного образца) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *относительное стандартное отклонение* площади пика клотримазола должно быть не более 2 %.

Содержание клотримазола C22H17ClN2 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

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