**Клотримазол, таблетки вагинальные ФС**

**Клотримазол, таблетки вагинальные**

**Clotrimazoli tabulattae vaginalis Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клотримазол, таблетки вагинальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества клотримазола C22H17ClN2.

**Описание**. Содержание раздела должно соответствовать ОФС «Таблетки».

**Подлинность**. *1. ВЭ*ЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диизопропиловый эфир.

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, соответствующую 0,1 г клотримазола, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл хлороформа, встряхивают на механической мешалке в течение 10 мин и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор сравнения*. 50 мг стандартного образца клотримазола растворяют в 5 мл хлороформа.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и раствора стандартного образца (100 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ, предварительно насыщенную парами аммиака водного, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в потоке воздуха до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом Драгендорфа и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

**Распадаемость**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**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 А*. Точную навеску препарата, соответствующую около 0,1 г клотримазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола, встряхивают в течение 20 мин и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл метанола, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через полиэфирный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца примеси А клотримазола*. 5 мг стандартного образца примеси А клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 13 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца клотримазола*. 5 мг стандартного образца клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 13 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5 мг стандартного образца примеси А клотримазола и 5 мг стандартного образца клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 31 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы | 60 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-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 следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками примеси А клотримазола и клотримазола должно быть не менее 5,0.

*Времена удерживания соединений*. Примесь А клотримазола – около 7 мин, клотримазол – около 10 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А клотримазола, раствор стандартного образца клотримазола и испытуемый раствор А.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика примеси А клотримазола должна быть не более
4-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А клотримазола (не более 1,0 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца клотримазола (не более 0,2 %);

- суммарное содержание примесей должно быть не более 7,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца клотримазола (не более 1,5 %).

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Примесь D клотримазола (Имидазол)**. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Хроматография», ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 2-Пропанол – толуол – аммиак водный 15:85:0,5.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 0,1 г клотримазола, помещают в коническую колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл хлороформа, встряхивают в течение 20 мин и фильтруют через полиэфирный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца*. 10 мг стандартного образца имидазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлороформе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 2,0 мл раствора стандартного образца помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора хлороформом до метки.

Примечание.

Примесь D: 1*H*-имидазол, CAS **288-32-4**.

На линию старта пластинки наносят по 50 мкл испытуемого раствора (500 мкг), раствора стандартного образца (5 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, 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, сушат в потоке теплого воздуха до удаления следов растворителей и помещают в камеру, насыщенную парами йода, на 60 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,5 мкг) четко видна зона адсорбции.

Любая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца (0,5 мкг) (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Однородность дозирования**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Хроматография», ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании метода 1 испытание проводят по методике, указанной ниже, в условиях испытания «Количественное определение»

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола, встряхивают до полного распада таблетки и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл метанола, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через полиэфирный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят смесью метанол – вода 7:3 до концентрации клотримазола около 0,04 мг/мл.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика клотримазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика клотримазола на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца клотримазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание клотримазола в стандартном образце клотримазола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество клотримазола в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Хроматография», ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор Б*. 4,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 35 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки. 4,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор Б (объем пробы – 20 мкл).

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 порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца клотримазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание клотримазола в стандартном образце клотримазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество клотримазола в одной таблетке, мг. |

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