**Клотримазол, крем для ФС**

**наружного применения**

**Клотримазол, крем для**

**наружного применения**

**Clotrimazolum, cremor 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**. *1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диизопропиловый эфир.

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, содержащую 20 мг клотримазола, встряхивают с 4 мл метиленхлорида в течение 30 мин, центрифугируют и используют надосадочную жидкость.

*Раствор стандартного образца*. 10 мг стандартного образца клотримазола растворяют в 2 мл метиленхлорида.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (50 мкг) и раствора стандартного образца (50 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ, предварительно насыщенную парами 25 мл 13,5 М раствора аммиака, 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 стандартного образца.

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

**pH**. От 4,0 до 7,5 (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.

*Растворитель*. Метанол – вода 7:3.

*Испытуемый раствор А*. Точную навеску препарата, содержащую около 20 мг клотримазола, экстрагируют нагреванием с 20 мл метанола на водяной бане при 50 °С в течение 5 мин, периодически встряхивая. Извлекают из водяной бани, сильно встряхивают при охлаждении до комнатной температуры, выдерживают в ледяной бане с метанолом в течение 15 мин, центрифугируют в течение 5 мин и отделяют надосадочный слой. Повторяют процедуру дважды с порциями метанола по 20 мл каждая. К объединенным экстрактам прибавляют 10 мл метанола и доводят объем раствора водой до 100 мл. Полученный раствор охлаждают на ледяной бане и фильтруют через стеклянный микроволоконный фильтр.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

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

Примечание.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 20 × 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 | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика клотримазола. |

Хроматографируют раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора сравнения) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная для пика примеси А клотримазола, должна быть не менее 9000 теоретических тарелок.

*Относительные времена удерживания соединений*. Примесь А клотримазола – около 0,9, клотримазол – 1 (около 9 мин).

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

*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 %).

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») в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор Б*. 1,0 мл испытуемого раствора А, полученного в испытании «Родственные примеси», помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор Б.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора стандартного образца) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная для пика клотримазола, должна быть не менее 9000 теоретических тарелок.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика клотримазола на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *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.