**Клотримазол, суппозитории ФС**

**вагинальные**

**Клотримазол, суппозитории**

**вагинальные**

**Clotrimazoli suppositoria vaginalia Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клотримазол, суппозитории вагинальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» 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 «Суппозитории».

**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**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

**Растворение**. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» или ОФС «Растворение для суппозиториев на липофильной основе».

**\*Температура плавления**. Не выше 37 °С (ОФС «Температура плавления», метод 2).

**\*Время полной деформации**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

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

*Буферный раствор*. 0,3 г натрия дигидрофосфата безводного и 0,35 г натрия гидрофосфата растворяют в 1 л воды. pH полученного раствора 6,6-7,0.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – буферный раствор 1:1.

*Растворитель*. Ацетонитрил – вода 1:1.

*Испытуемый раствор*. Предварительно измельчают не менее 20 суппозиториев. Точную навеску препарата, соответствующую около 5 мг клотримазола, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора растворителем до метки, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают при комнатной температуре и центрифугируют при 3500 об/мин в течение 15 мин. Используют надосадочную жидкость.

*Раствор стандартных образцов*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца клотримазола, около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А клотримазола и около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D 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;

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель, модифицированный алкильными (длиной более С8) и карбоксильными группами, для хроматографии 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 206 нм; |
| Объем пробы | 8 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика клотримазола. |

Хроматографируют раствор стандартных образцов.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора стандартных образцов) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *разрешение* между пиками примеси А клотримазола и примеси D клотримазола, между пиками клотримазола и примеси А клотримазола должно быть не менее 4;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А клотримазола, примеси D клотримазола и клотримазола должно быть не более 2,0 %.

*Относительные времена удерживания соединений*. Примесь D клотримазола – около 0,5, примесь А клотримазола – около 0,7, клотримазол – 1.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание примеси А клотримазола или примеси D клотримазола в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А клотримазола или примеси D клотримазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси А клотримазола или примеси D клотримазола на хроматограмме раствора стандартных образцов; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца примеси А клотримазола или примеси D клотримазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси А клотримазола или примеси D клотримазола в стандартном образце примеси А клотримазола или примеси D клотримазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одного суппозитория, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество клотримазола в одном суппозитории, мг. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика клотримазола на хроматограмме раствора стандартных образцов; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца клотримазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание клотримазола в стандартном образце клотримазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одного суппозитория, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество клотримазола в одном суппозитории, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А клотримазола – не более 0,5 %;

- примесь D клотримазола – не более 0,5 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %

Не учитывают пики менее 0,05 %.

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

*Испытуемый раствор*. Один суппозиторий помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора растворителем до метки, выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада суппозитория, охлаждают при комнатной температуре и центрифугируют при 3500 об/мин в течение 15 мин. Используют надосадочную жидкость. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации клотримазола около 0,2 мг/мл.

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



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

*Раствор стандартного образца*. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца клотримазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора стандартного образца) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *фактор асимметрии* пика клотримазола должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика клотримазола должно быть не более 1,0 %.

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, взятая для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца клотримазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание клотримазола в стандартном образце клотримазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одного суппозитория, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество клотримазола в одном суппозитории, мг. |

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

\*Контроль по показателю качества «Время полной деформации» проводят, если определение показателя качества «Температура плавления» затруднительно.