МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клотримазол, гель вагинальный** |  | **ФС** |
| **Клотримазол, гель вагинальный** |  |  |
| **Clotrimazoli gelum vaginale** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клотримазол, гель вагинальный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым 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 пика клотримазола на хроматограмме раствора стандартного образца клотримазола (раздел «Количественное определение»).

**pH.** От 5,5 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. К навеске препарата, соответствующий около 0,2 г клотримазола, прибавляют 90 мл воды, свободной от углерода диоксида, перемешивают в течение 10 мин на водяной бане при 60 °С. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат термостатируют в течение 30 мин при температуре 25 °С.

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Растворяют 1,0 г натрия октансульфоната в 900 мл воды, прибавляют 1,0 мл триэтиламина и доводят значение pH раствора фосфорной кислотой до 3,0±0,1. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—метанол 400:600.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг клотримазола, прибавляют 30 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, прибавляют 70 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца имидазола, прибавляют 70 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 5,0 мл раствора стандартного образца примеси А и раствора стандартного образца примеси D и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси D и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 15,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 30 | 75 → 30 | 25 → 70 |
| 30 – 40 | 30 | 70 |
| 40 – 45 | 30 → 75 | 70 → 25 |
| 45 – 60 | 75 | 25 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси D должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* каждой из примесей А и D должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика каждой из примесей А и D должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику каждой из примесей А и D, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание примесей А и D в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей A и D на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика каждой из примесей A и D на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца примеси А или D, мг; |
|  | *P* | – | содержание каждой из примесей в соответствующем стандартном образце, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество клотримазола в препарате, мг/г. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 1,0 %;

- примесь D – не более 1,0 %.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 4,35 г калия дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор калия дигидрофосфата—метанол 1:3.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, соответствующую около 40 мг клотримазола, помещают в химический стакан вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл метанола и перемешивают на водяной бане при температуре 100 °С до растворения. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, и собирают прозрачный раствор в мерную колбу вместимостью 100 мл. Дважды повторяют процедуру экстракции. Доводят объём раствора метанолом до метки. Переносят раствор в коническую колбу вместимостью 250 мл и охлаждают на ледяной бане в течение 10 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. Фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца клотримазола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца клотримазола, прибавляют 70 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца клотримазола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца клотримазола:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* клотримазола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика клотримазола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·100·2·50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·2·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».