МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клотримазол, крем вагинальный** |  | **ФС** |
| **Клотримазол, крем вагинальный** |  |  |
| **Clotrimazoli cremor vaginalis**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клотримазол, крем вагинальный. 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 пика клотримазола на хроматограмме раствора стандартного образца клотримазола (испытание «Количественное определение»).

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

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

*Испытуемый раствор*. К 2 г препарата прибавляют 20 мл воды и перемешивают стеклянной палочкой до получения однородной эмульсии.

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Калия дигидрофосфата раствор 0,01 М—метанол 270:730.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 25 мг клотримазола, прибавляют 20 мл метанола, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца клотримазола.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца клотримазола, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца клотримазола, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси A и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца клотримазола и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 10 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 15 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Клотримазол – 1 (около 8 мин), примесь A – около 0,67.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси A и клотримазола должно быть не менее 4,0;

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* клотримазола должен быть не более 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика клотримазола должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику клотримазола, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание примеси A в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100} ,$$

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

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙10∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клотримазола на хроматограмме стандартного раствора |
|  | *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. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,7 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика клотримазола на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 5 мг клотримазола, прибавляют 20 мл метанола, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 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 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика клотримазола должно быть не более 1,5 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику клотримазола, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца клотримазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание клотримазола в стандартном образце клотримазола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество клотримазола в препарате, г/г. |

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