**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетоконазол, мазь для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Кетоконазол, мазь для наружного применения** |  |  |
| **Ketoconazoli unguentum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетоконазол, мазьдля наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетоконазола C26H28Cl2N4O4.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

**Подлинность.***ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кетоконазолана хроматограмме раствора стандартного образца кетоконазола(раздел «Количественное определение»).

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

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, соответствующую 40 мг кетоконазола, перемешивают с 20 мл воды до образования однородной смеси.

**Размер частиц.** В соответствии с ОФС «Мази».

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

*Раствор тетрабутиламмония гидросульфата.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—раствор тетрабутиламмония гидросульфата 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—раствор тетрабутиламмония гидросульфата 500:500.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 2 мг кетоконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

 *Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца кетоконазола, 2,5 мг стандартного образца лоперамида гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 10 – 15 | 0 | 100 |
| 15 – 20 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 20 – 25 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Кетоконазол – около 6 мин; лоперамид – около 8 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками кетоконазола и лоперамида должно быть не менее 15.

На хроматограмме раствора сравнения:

–*фактор асимметрии* *пика (AS)* кетоконазола должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика кетоконазола должно быть не более 2,5 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика кетоконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

− суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика кетоконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика кетоконазола на хроматограмме раствора сравнения (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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор аммония ацетата.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 2,5 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор аммония ацетата—ацетонитрил 400:600.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор.* К точнойнавеске препарата, соответствующей около 25 мг кетоконазола, прибавляют 15 мл ацетонитрила, перемешивают на магнитной мешалке при температуре 50 °С до образования прозрачного раствора. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кетоконазола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кетоконазола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии; |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца кетоконазола и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца кетоконазола:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* кетоконазола должен быть не более 1,2;

–*относительное стандартное отклонение* площади пика кетоконазола должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание кетоконазола C26H28Cl2N4O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика кетоконазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика кетоконазола на хроматограмме раствора стандартного образца кетоконазола; |
|  | *а1* | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кетоконазола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кетоконазола в стандартном образце кетоконазола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кетоконазола в препарате, г/г. |

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