**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетоконазол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Кетоконазол, таблетки** |  |  |
| **Ketoconazoli tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетоконазол, таблетки. Препарат должен соответствовать ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

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

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество кетоконазола, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения | 900 мл; |
| Скорость вращения | 75 об/мин; |
| Время растворения | 45 мин.  |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации кетоконазола около 0,2 мг/мл.

*Раствор стандартного образца кетоконазола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кетоконазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца кетоконазола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество кетоконазола, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙900∙F}{A\_{0}∙L∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙18}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца кетоконазола; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кетоконазола, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание кетоконазола в стандартном образце кетоконазола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кетоконазола в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества кетоконазола C26H28Cl2N4O4.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг кетоконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, периодически перемешивая, охлаждают до комнатной температуры, 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 | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 5 → 50 | 95 → 50 |
| 10 – 15 | 50 | 50 |
| 15 – 20 | 50 → 5 | 50 → 95 |
| 20 – 30 | 5 | 95 |

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 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования.

**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—метанол 270:730.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг кетоконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл ПФ, встряхивают в течение 5 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца кетоконазола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образа кетоконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 244 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 22 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца кетоконазола и испытуемый раствор.

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

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* кетоконазола должен быть не более 2,0;

–*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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика кетоконазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика кетоконазола на хроматограмме раствора стандартного образца кетоконазола; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кетоконазола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кетоконазола в стандартном образце кетоконазола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кетоконазола в одной таблетке, мг. |

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