**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетоконазол, суппозитории вагинальные** |  | **ФС** |
| **Кетоконазол, суппозитории вагинальные** |  |  |
| **Ketoconazoli suppositoria vaginalia** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

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

**\*Размер частиц**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

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

**\*\*Время полной деформации.** Не более 60 мин.Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе».

**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.

*Растворитель.* Метанол—ПФБ 50:50.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 0,1 г кетоконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола, нагревают при перемешивании на водяной бане до расплавления основы, обрабатывают ультразвуком при температуре 40 °С в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, охлаждают на ледяной бане в течение 5 мин и фильтруют. Смешивают равные объемы полученного фильтрата и ПФБ, центрифугируют при 9000 об/мин в течение 5 мин и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем 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 | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 15 – 20 | 0 | 100 |
| 20 – 25 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 25 – 30 | 100 | 0 |

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

*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 2,5;

– *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». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Готовят как в испытании «Количественное определение», используя вместо навески препарата один растертый суппозиторий. При необходимости полученный раствор разводят метанолом до концентрации кетоконазола около 0,16 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца кетоконазола и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙50∙F}{S\_{0}∙L∙1∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙F}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика кетоконазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика кетоконазола на хроматограмме раствора стандартного образца кетоконазола; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кетоконазола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кетоконазола в стандартном образце кетоконазола, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кетоконазола в одном суппозитории, мг. |

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).* Ацетонитрил—2-пропанол—раствор аммония ацетата 250:250:500.

*Испытуемый раствор.* Точнуюнавеску препарата, соответствующую около 0,4 г кетоконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца кетоконазола.* Около 16 мг (точная навеска) стандартного образца кетоконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 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 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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

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

\*Контроль по показателю «Размер частиц» включают в зависимости от способа введения действующего вещества в суппозиторную основу.

\*\*Показатели качества «Время полной деформации» и «Температура плавления» являются альтернативными и выполняются для суппозиториев на липофильной основе.