

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Имихимод, крем для наружного применения	ФС.3.1.0145.22
Имихимод, крем для наружного применения	
Imiquimodi cremor ad usum externum	Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат имихимод, крем для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества имихимода $C_{14}H_{16}N_4$.

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

Подлинность

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

2. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца имихимода.

Растворитель. Ацетонитрил—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 30:70.

Испытуемый раствор. Навеску препарата, соответствующую 5 мг имихимода помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца имихимода. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного раствора имихимода, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

pH. От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Испытуемый раствор. К навеске препарата, соответствующей 0,25 г имихимода, прибавляют 100 мл воды и обрабатывают ультразвуком при постоянном перемешивании до полного диспергирования основы.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Растворяют 1,17 г натрия октансульфоната в 800 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина, перемешивают и доводят pH раствора хлорной кислотой разведенной до $2,50 \pm 0,05$. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Метанол—ацетонитрил 100:900.

Растворитель. Ацетонитрил—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 30:70.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, соответствующую около 25 мг имихимода, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл,

прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 40 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор стандартного образца имихимода (А). Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца имихимода, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца имихимода (Б). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствор стандартного образца имихимода (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца примеси 2. Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца имихимода (А), 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 2 и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца имихимода (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: 1-(2-метилпропил)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин N-оксид, CAS 99010-63-6.

Примесь 2: 1-(2-метилпропил)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин, CAS 99010-24-9.

Примесь 3: 1-(2-метилпропил)-4-хлор-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин, CAS 99010-64-7.

Хроматографические условия

Колонка	250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 240 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0-30	90→70	10→30
30-45	70→40	30→60
45-55	40	60
55-60	40→90	60→10
60-70	90	10

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца имихимода (Б) и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Имихимод – 1 (около 31 мин); примесь 1 – около 0,57; примесь 2 – около 0,77; примесь 3 – около 1,2.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (R_S) между пиками примеси 2 и имихимода должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца имихимода (Б):

– *фактор асимметрии пика* (A_S) имихимода должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика имихимода должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (N), рассчитанная по пику имихимода, должна составлять не менее 4500 теоретических тарелок.

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

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 2 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 2000}$$

где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика имихимода на хроматограмме раствора стандартного образца имихимода (Б);

a_1 – навеска препарата, г;

a_0 – навеска стандартного образца имихимода, мг;

P – содержание имихимода в стандартном образце имихимода, %;

L – заявленное количество имихимода в препарате, мг/г.

Допустимое содержание примесей:

– примесь 2 – не более 0,2 %;

– любая другая примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси с содержанием менее 0,01 %.

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

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

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

Буферный раствор. Растворяют 1,17 г натрия октансульфоната в 800 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина, перемешивают и доводят рН раствора хлорной кислотой разведенной до $2,50 \pm 0,05$. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 270:730.

Растворитель. Ацетонитрил—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 30:70.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг имихимода, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор стандартного образца имихимода. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца имихимода помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	150×4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 226 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	15 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца имихимода и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца имихимода:

– *фактор асимметрии пика (A_s)* имихимода должен быть не более 2,0;
– *относительное стандартное отклонение* площади пика имихимода должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику имихимода, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание имихимода $C_{14}H_{16}N_4$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 250 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 250 \cdot 100 \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика имихимода на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика имихимода на хроматограмме раствора стандартного образца имихимода;

a_1 – навеска препарата, г;

a_0 – навеска стандартного образца имихимода, мг;

P – содержание имихимода в стандартном образце имихимода, %;

L – заявленное количество имихимода в препарате, мг/г.

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