

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Клотримазол, крем вагинальный	ФС.3.1.0156.22
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.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества клотримазола $C_{22}H_{17}ClN_2$.

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 А 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;
Объем 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 А – 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 (R_S)* между пиками примеси А и клотримазола должно быть не менее 4,0;

- *фактор асимметрии пика (A_S)* 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 А в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 25}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100},$$

где S_1 – площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

- a_0 – навеска стандартного образца примеси А, мг;
 P – содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %;
 L – заявленное количество клотримазола в препарате, г/г.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 500},$$

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 А – 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 объем раствора метанолом до метки и фильтруют.

Хроматографические условия

Детектор спектрофотометрический, 260 нм;

Объем пробы 10 мкл.

Хроматографируют раствор стандартного образца клотримазола и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца клотримазола:

- *фактор асимметрии пика (A_s)* 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 $C_{22}H_{17}ClN_2$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 5},$$

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».