**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетоконазол** |  | **ФС.2.1.0435** |
| **Кетоконазол** |  |  |
| **Ketoconazolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C26H28Cl2N4O4 | М.м. 531,43 |
| [65277-42-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-Ацетил-4-(4-{[(2*RS*,4*SR*)-2-(1*Н*-имидазол-1-илметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кетоконазола C26H28Cl2N4O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 % и практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца кетоконазола.

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммония ацетат—диоксан—метанол 20:40:40.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 30 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кетоконазола*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 30 мг фармакопейного стандартного образца кетоконазола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 30 мг фармакопейного стандартного образца кетоконазола, 30 мг фармакопейного стандартного образца эконазола нитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (30 мкг), раствора стандартного образца кетоконазола (30 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (30 мкг кетоконазола и 30 мкг эконазола нитрата). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, помещают в камеру, насыщенную парами йода, до появления зон адсорбции и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции кетоконазола на хроматограмме раствора стандартного образца кетоконазола.

*3. Качественная реакция.* В фарфоровом тигле смешивают 30 мг субстанции и 0,3 г натрия карбоната безводного, нагревают на открытом огне в течение 10 мин, охлаждают, растворяют сухой остаток в 5 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и фильтруют. Полученный фильтрат должен давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 148 до 152 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От –0,10° до +0,10° в пересчёте на сухое вещество (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 10 % в метиленхлориде должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Растворы, содержащие кетоконазол, используют свежеприготовленными.

*Раствор тетрабутиламмония гидросульфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде и доводят объём 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*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 1,0 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 фармакопейного стандартного образца кетоконазола и 2,5 мг фармакопейного стандартного образца лоперамида гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный 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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Кетоконазол – 1 (около 6 мин); лоперамид – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 70 мл смеси уксусная кислота безводная—метилэтилкетон 1:7 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 26,57 мг кетоконазола C26H28Cl2N4O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.