МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клотримазол** |  | **ФС.2.1.0112** |
| **Клотримазол** |  |  |
| **Clotrimazolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0112.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H17ClN2 | М.м. 344,85 |
| [23593-75-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-[Дифенил(2-хлорфенил)метил]-1*H*-имидазол.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % клотримазола С22Н17ClN2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца клотримазола.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 10 мг субстанции в 3 мл серной кислоты концентрированной; раствор имеет светло-жёлтый цвет. Прибавляют 10 мг ртути(II) оксида и 20 мг натрия нитрита. Смесь выдерживают при периодическом встряхивании; должно появиться оранжевое окрашивание, переходящее в оранжево-коричневое.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 141 до 145 °С (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В колбу помещают 1,0 г калия дигидрофосфата и 0,5 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде и доводят тем же растворителем до 1000 мл.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью10,0 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят ацетонитрилом до метки.

*Раствор сравнения Б.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца клотримазола для идентификации пиков (содержащего примеси А, В и F) растворяют в 1,0 мл ацетонитрила.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца имидазола (примесь D) и 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е растворяют в 1,0 мл ацетонитрила и доводят тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью25,0 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь А: дифенил(2-хлорфенил)метанол [66774-02-5].

Примесь В: 1-[дифенил(4-хлорфенил)метил]-1*H*-имидазол [**23593-71-7].**

Примесь D: 1*H*-имидазол [**288-32-4].**

Примесь E: фенил(2-хлорфенил)метанон [5162-03-8].

Примесь F: 1-(трифенилметил)-1*H*-имидазол [15469-97-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,6 мм, сферический эндкепированный октилсилил силикагель, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–3 | 75 | 25 | Изократический |
| 3–25 | 75 → 20 | 25 → 80 | Линейный градиент |
| 25–30 | 20 | 80 | Изократический |

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания компонентов.* Клотримазол – 1 (около 12 мин); примесь D – около 0,1; примесь F – около 0,9; примесь B – около 1,1; примесь E – около 1,5; примесь A – около 1,8.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А, B, F используют относительное время удерживания компонентов, хроматограмму раствора сравнения Б и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу; для идентификации пиков примесей D и E используют хроматограмму раствора сравнения В.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примеси F и клотримазола должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси В должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси D должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения B (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси E должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения B (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси F должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения A (менее 0,05 %).

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

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,3 г субстанции (точная навеска) в 80 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зелёного окрашивания (индикатор – 0,1 мл нафтолбензеина раствора 0,2 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,48 мг клотримазола С22Н17ClN2.

ХРАНЕНИЕ

**Хранение**. В защищённом от света месте.