

В.О. Демченко, В.В. Петренко

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КЛОТРИМАЗОЛУ У ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ  
МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ЗА РЕАКЦІЄЮ З АЛІЗАРИНОВИМ ЧЕРВОНИМ С**

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** клотримазол, спектрофотометрія, алізариновий червоний С

Запропоновано спектрофотометричний спосіб кількісного визначення клотримазолу у розчині, мазі і таблетках, в основі якого полягає реакція взаємодії препарату з алізариновим червоним С. Спосіб характеризується достатньою чутливістю і простотою виконання. Визначені основні валідаційні характеристики методик кількісного визначення клотримазолу у розчині, мазі і таблетках.

**К**лотримазол (Clotrimazolium, Clotrimazole), є представником групи імідазолів I покоління, який застосовується місцево, має широкий спектр протигрибкової дії, здійснює антибактеріальну і протипротозойну дію. З'явився у 1969 році і у медичну практику введений як перший синтетичний імідазольний протигрибковий препарат з 1970 року [12].

На ринку України клотримазол представлений 15 торговельними назвами 11 виробників, які випускають його у 30 лікарських формах з урахуванням усіх пропозицій, а також входить до складу 6 комбінованих лікарських препаратів у 8 лікарських формах ще двох виробників. Враховуючи те, що клотримазол використовують місцево, він входить до складу таких лікарських форм, як крем, мазь, гель, спрей, розчин, порошок, таблетки вагінальні та краплі вушні [10].

Згідно European Pharmacopoeia 5.0 [16] і British Pharmacopoeia [15] кількісне визначення субстанції кетоназолу проводять за допомогою методу неводного титрування хлорною кислотою в середовищі безводної оцтової кислоти, використовуючи розчин нафтолбензеїну як індикатора з переходом кольору від коричневатожовтого до зеленого, а згідно USP Pharmacopoeia 28 [26] – методом високо ефективною рідинної хроматографії (ВЕРХ).

За даними літератури відомо, що визначення клотримазолу у лікарських формах проводять методами високоефективною рідинної хроматографії (ВЕРХ) [9,21], міцелярної хроматографії [18], а також міцелярної електрокінетичної хроматографії [19], методами прямого потенціометричного визначення [8,11,25], амперметричного титрування [13], диференційної імпульсної полярографії після дериватизації порціоном червоним НЕ-3В [23], хроматографії у тонкому шарі і денситометрії [24]. Запропоновані методи спектрофотометрії в УФ- та видимій області спектру на підставі реакцій з 2,3-дихлор-5,6-диціано-п-бензохіноном, трийодидом, алізариновим червоним С, хлораніліновою кислотою [1,17,20,22,28].

З літературних джерел відомо, що метод капілярного електрофорезу використовували для кількісного визначення клотримазолу у плазмі мишей, а комбінацію методів – капілярного електрофорезу і електронної мас-спектрометрії – в зразках річкової води [14,27].

Більшість цих методів потребує певного обладнання або ж є складними у виконанні, тому розробка нових, специфічних та простих у виконанні способів визначення

клотримазолу у лікарських формах є доцільною.

**Мета роботи** – вивчення реакції клотримазолу з алізариновим червоним С, розробка на цій основі методик його кількісного визначення в деяких лікарських формах та встановлення їх валідаційних характеристик.

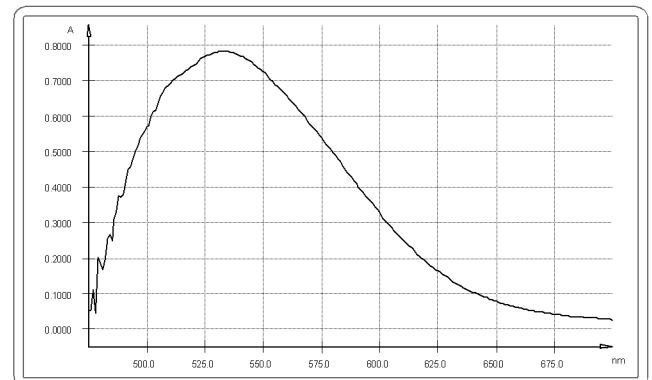
**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА**

Об'єктом дослідження були лікарські форми з клотримазолом ЗАТ НВЦ "Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу": "Клотримазол, 1% розчин для зовнішнього застосування" (серія 60707), що містить в якості допоміжних речовин поліетиленоксид-400, пропіленгліколь, спирт етиловий 96%; "Клотримазол, 1% мазь" (серія 590907), що містить в якості допоміжних речовин пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, проксанол-268, цетилстеариновий спирт, препарат ОС-20; "Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г" (серія 100707), що містять в якості допоміжних речовин цукор молочний, крохмаль картопляний, гліцерин, кальцію стеарат, кислоти адипінової.

Як стандарт застосовували фармакопейний стандартний зразок (СЗ) ДФУ клотримазолу (серія 300605).

У роботі використовували реактиви і розчинники, що відповідають вимогам АНД: алізарин червоний С (ТУ 6-09-07-1598) кваліфікації ч.д.а., вода очищена (ДФУ), етанол 96% (ДФУ); аналітичне обладнання – спектрофотометр SPECORD 200-222U214, терези АДВ-200, мірний посуд класу В.

Експериментально нами було встановлено, що спиртовий розчин клотримазолу реагує з алізариновим червоним С при кімнатній температурі у водному середовищі з утворенням продукту реакції темно-червоного кольору з максимумом світлопоглинання при 532 нм. (рис. 1). Реакція є більш чутливою в цих умовах, а методика вико-



**Рис. 1** Спектр поглинання продукту реакції клотримазолу з алізариновим червоним С у субстанції (ФСЗ ДФУ)



нання – більш простою, порівнюючи з літературними даними [28].

Межа виявлення для кетоконазолу розрахована за загальновідомою методикою [2], становить 1,92 мкг/мл.

Підпорядкування основному закону світлопоглинання перебуває в межах концентрації кетоконазолу 4,8-7,2 мг/100 мл.

Розрахунок вмісту у грамах у готових лікарських формах проводили методом стандарту, використовуючи розчин С3 клотримазолу.

**Методика кількісного визначення клотримазолу у розчині**

*Випробовуваний розчин.* Наважку в межах 1,5-2,25 г (табл. 1) розчину розчиняють в етанолі у мірній колбі на 25 мл, ретельно перемішують, доводять цим же розчинником до позначки. 2 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25 мл, додають 5 мл 0,5% розчину алізаринового червоного С і доводять водою очищеною до позначки.

Вміст клотримазолу у розчині, у грамах обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 25}{A_0 \cdot m \cdot 2 \cdot 100}, \quad (1)$$

де:  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину;  
 $A_0$  – оптична густина розчину С3 клотримазолу;  
 $C_0$  – концентрація клотримазолу в розчині С3 клотримазолу (0.006 г/100 мл);

$m$  – маса наважки розчину, у грамах.

Вимоги до вмісту клотримазолу:  $\pm 10\%$  від вмісту діючих речовин [6].

**Методика кількісного визначення клотримазолу у мазі**

*Випробовуваний розчин.* Наважку в межах 1,5-2,25 г (табл. 1) мазі поміщають у стаканчик, розчиняють у 10 мл етанолу, підігриваючи на водяній бані, переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають воду очищену до позначки і перемішують. Одержаний розчин фільтрують через фільтр "Синяя лента". Перші порції фільтрату відкидають, а з наступних беруть 2 мл, переносять у мірну колбу місткістю 25 мл і подальше визначення проводять як наведено вище.

Вміст клотримазолу у мазі, у грамах обчислюють за формулою (1).

Вимоги до вмісту клотримазолу:  $\pm 10\%$  від вмісту діючих речовин [6].

**Методика кількісного визначення клотримазолу у таблетках**

*Випробовуваний розчин.* Наважку в межах 0,15-0,225 г (табл. 1) порошку 20 розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у 15 мл етанолу, ретельно перемішують, доводять цим же розчинником до позначки. Одержаний розчин фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а з наступних беруть 2 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25 мл і подальше визначення проводять як наведено вище.

Вмісту клотримазолу в одній таблетці, у грамах, рахуючи на середню масу однієї таблетки, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 25 \cdot m_{\text{сер.}}}{A_0 \cdot m \cdot 2 \cdot 100}, \quad \text{де} \quad (2)$$

$m_{\text{сер.}}$  – середня маса таблетки, у грамах.

Вимоги до вмісту клотримазолу:  $\pm 7,5\%$  від вмісту діючих речовин [6].

*Розчин порівняння.* 0,0375 г (точна наважка) С3 клотримазолу вміщують в мірну колбу ємністю 50 мл, розчиняють в 30 мл етанолу, ретельно перемішують, доводять цим же розчинником до позначки, 2 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25 мл, додають 5 мл 0,5% розчину алізаринового червоного С і доводять водою очищеною до позначки.

Оптичну гуштину одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі 532 нм на фоні компенсаційного розчину, який не містить об'єкту дослідження.

Результати кількісного визначення клотримазолу у лікарських формах та їх метрологічні характеристики наведені у таблиці 1.

**Валідація аналітичних методик**

Згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ) [6], методики кількісного визначення, що включаються до аналітичної нормативної документації, мають бути валідовані.

Нами була проведена валідація аналітичних методик "кількісне визначення" для готових лікарських засобів – "Клотримазол, 1% розчин для зовнішнього застосування"; "Клотримазол, 1% мазь"; "Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г" за основними валідаційними характеристиками – лінійністю, правильністю, точністю, робастністю згідно стандартизованої процедури валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту [3,4,5,7].

Таблиця 1

**Метрологічні характеристики кількісного визначення клотримазолу в готових лікарських формах (n=6, p=0,95)**

Лікарська форма	Наважка, г	Метрологічні характеристики				
		$\bar{X}$	$S \cdot 10^{-3}$	$S_x^2 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{x} \cdot 10^{-3}$	$\bar{\epsilon}$
Клотримазол, 1% розчин для зовнішнього застосування, серія 60707	1,6602 – 2,0087	0,009702	0,02408	0,009832	0,02527	0,2605
Клотримазол, 1% мазь, серія 590907	1,8358 – 2,1212	0,009716	0,02757	0,011255	0,02893	0,2978
Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г серія 50305, сер. маса табл. 1,0000г	0,1623 – 0,2111	0,099950	0,43555	0,177811	0,45708	0,4573

**Перевірка незначущості фонового поглинання**

*Вплив плацебо у "Клотримазол, 1% розчині для зовнішнього застосування"*

Розчин плацебо готували так само, як розчин препарату, але замість 1% розчину клотримазолу брали наважку розчину, який складався із допоміжних речовин: поліетиленоксиду-400, пропіленгликолю, спирту етилового 96% у відповідних співвідношеннях.

Вимірювали оптичну густину ( $A_{blank}$ ) розчину плацебо. Паралельно вимірювали оптичну густину ( $A_{st}$ ) розчину порівняння. Було знайдено:  $A_{blank} = -0,0347$ ,  $A_{st} = 0,8034$ . Внеску плацебо в сумарне поглинання немає. Спектри поглинання "Клотримазол, 1% розчині для зовнішнього застосування" та плацебо "Клотримазол, 1% розчині для зовнішнього застосування" з алізариновим червоним С представлені на рисунку 2.

*Вплив плацебо "Клотримазол, 1% мазь" і "Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г"*

Визначення впливу допоміжних речовин у мазі та таблетках з клотримазолом проводили за допомогою методу додатків.

Для цього в межах підпорядкування закону світлопоглинання, до одержаних розчинів наважок мазі і таблеток додавали відому кількість стандартного розчину СЗ клотримазолу, далі проводили реакцію з додаванням розчину алізаринового червоного С згідно вищезазначеної методики і вимірювали оптичну густину одержаних розчинів.

Вмісту клотримазолу у мазі, у грамах, обчислюють за формулою:

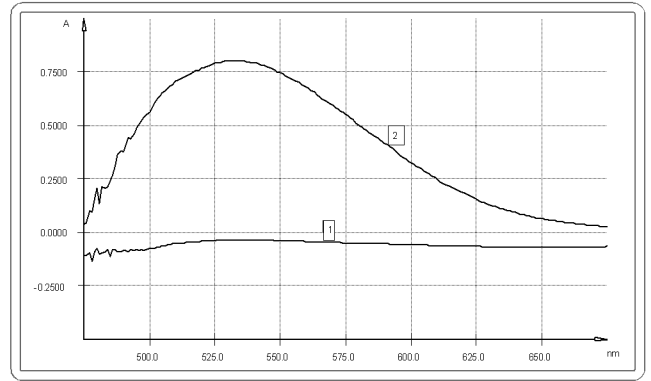
$$X = \frac{A_x \cdot C_{ст} \cdot 25 \cdot 25}{(A_{x+ст} - A_x) \cdot m \cdot V_n \cdot 100} \quad (3)$$

де:  $A_x$  – оптична густина випробовуваного розчину;  
 $A_{x+ст}$  – оптична густина розчину випробовуваного розчину з додаванням СЗ клотримазолу;  
 $C_{ст}$  – концентрація клотримазолу в розчині СЗ клотримазолу;  
 $V_n$  – об'єм випробовуваного розчину, мл.

Вмісту клотримазолу в таблетках у грамах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot C_{ст} \cdot 25 \cdot 25 \cdot m_{сер.}}{(A_{x+ст} - A_x) \cdot m \cdot V_n \cdot 100} \quad (4)$$

Результати розрахунків вмісту клотримазолу в мазі і таблетках представлені в таблиці 2.



**Рис. 2 Спектри поглинання продуктів реакцій клотримазолу у "Клотримазол, 1% розчин для зовнішнього застосування" (2) і допоміжних речовин (плацебо) (1) у "Клотримазол, 1% розчин для зовнішнього застосування" з алізариновим червоним С**

Отримані результати свідчать про те, що методики аналізу, що валідуються, є специфічними, бо в умовах експерименту забарвлена сполука утворюється тільки з клотримазолом.

**Лінійність**

Лінійність визначали у межах концентрацій 80%-120% від номінального вмісту клотримазолу. Розчини з відомою концентрацією отримували шляхом розведення стандартного розчину клотримазолу і наважок лікарських форм та проводили визначення за вищезазначеною методикою. На основі отриманих даних будували графіки залежності оптичної густини від концентрації лікарського засобу (рис. 3).

Одержані величини  $b$ ,  $a$ ,  $s_b$ ,  $s_a$  (стандартні відхилення для  $b$  і  $a$ ),  $s_r$  (залишкове стандартне відхилення) і  $R_c$  (коefficient кореляції) занесені у таблиці 3.

Розрахунок параметрів лінійної залежності  $Y = b \cdot X + a$  проводили за допомогою методу найменших квадратів.

**Збіжність та правильність**

Збіжність та правильність перевірялись для кожної лікарської форми на 9 визначеннях для трьох різних концентрацій: три концентрації – три повтори.

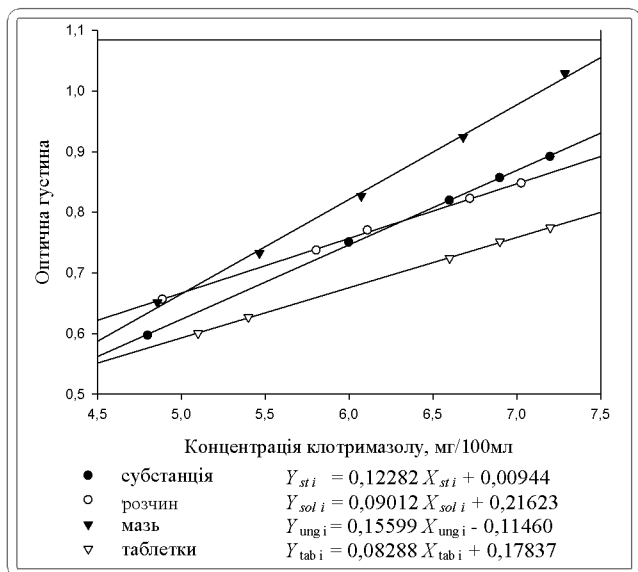
Результати збіжності та правильності представлені в таблиці 4.

Запропоновані методики є точними на рівні збіжності, так як знайдені значення відносних довірчих інтервалів

Таблиця 2

**Визначення клотримазолу у "Клотримазол, 1% мазь" і "Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г" методом додатків**

Лікарська форма	Наважка, г	Об'єм випробовуваного розчину, мл	Об'єм розчину СЗ, мл	$A_x$	$A_{x+ст}$	Вміст клотримазолу, г
Клотримазол, 1% мазь, серія 590907	2.1028	1.8	0.3	0,7627	0,9016	0,009646
		1.8	0.4		0,9644	0,009474
		1.8	0.5		1,0229	0,009737
Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г серія 100707, середня маса таблетки 1,0000 г	0,1756	2,0	0,5	0,5680	0,7201	0,099686
	0,1844	1,8	0,5	0,5733	0,7355	0,099832
	0,2211	1,6	0,5	0,5693	0,7208	0,099584



**Рис. 3** Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації в субстанції, розчині, мазі і таблетках клотримазолу

менше критичних значень для збіжності результатів ( $\Delta\%$ ).

Виконується критерій незначущості систематичної похибки  $\delta \leq \Delta\%/3$ , отже методики аналізу визначення характеризуються достатньою збіжністю та правильністю у всьому діапазоні концентрацій (80-120)%.

**Стабільність розчинів у часі**

Найважливішою характеристикою є стійкість аналізованого розчину в часі. Для визначення цього параметру проводили вимірювання оптичної густини випробуваних розчинів: 1% розчину клотримазолу ( $A_{sol}$ ), 1% мазі клотримазолу ( $A_{ung}$ ), таблеток вагінальних по 0,1 г ( $A_{tab}$ ) та розчину порівняння ( $A_{st}$ ) (по три рази з вийманням кювети) після приготування розчинів через 5хв, 10хв, 15хв, 20хв, 25хв, 30хв. Дані представлені у таблиці 5.

Як видно з даних з таблиці 5,  $\Delta\%$  для кожного випробуваного розчину  $\leq \max \delta\%$ .

Таким чином, випробовувані розчини та розчин порівняння є стійкими протягом не менше 30 хвилин.

**Прогноз невизначеності пробопідготовки**

Для прогнозу невизначеності пробопідготовки ( $\Delta_{SP}$ ) кожної методики було розраховано похибки кожної операції для розчину порівняння та випробовуваних розчинів, виходячи з розрахункових формул кількісного визначення (1,2), а також загальну невизначеність ( $\Delta_{sp}$ ). Для цього використовували підхід і граничні невизначеності мірного посуду, описані в [3,4].

$\Delta_{SP} 1\% \text{ розчину} = 0,98418$

$\Delta_{SP} 1\% \text{ мазі} = 0,98418$

$\Delta_{SP} \text{ таблеток} = 0,98992$

**Повна невизначеність аналізу**

Повну невизначеність аналізу ( $\Delta_{As}$ ) обчислювали за формулою:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2}, \text{ де (5)}$$

$\Delta_{SPi}$  – невизначеність пробопідготовки методики;

$\Delta_{FAO}$  – прогнозована невизначеність вимірювань = 0,70 % [4].

$\Delta_{As} 1\% \text{ розчину} = 1,21\% \leq \max \Delta_{As} = 3,20\%$

$\Delta_{As} 1\% \text{ мазі} = 1,21\% \leq \max \Delta_{As} = 3,20\%$

$\Delta_{As} \text{ таблеток} = 1,21\% \leq \max \Delta_{As} = 2,40\%$

Як бачимо, прогнозована повна невизначеність результатів для кожної методики кількісного визначення не перевищує критичних значень  $\max \Delta_{As}$ .

Таким чином, методика буде давати коректні результати і в інших лабораторіях.

**ВИСНОВКИ**

1. Запропоновано спектрофотометричний спосіб кількісного визначення клотримазолу за реакцією з алізариним червоним С.

2. Опрацьовані методики застосовано для визначен-

Таблиця 3

**Метрологічні характеристики лінійної залежності**

Величина	Значення для субстанції	Критерії для допусків 98,5-101,5%,	Висновок	Значення для 1% розчину	Критерії для допусків 90-110%	Висновок
b	0,122817	-		0,090121	-	
s <sub>b</sub>	0,001557	-		0,001567	-	
a	0,009435	≤ 2,4	відповідає	0,216231	≤ 5,1	відповідає
s <sub>a</sub>	0,009899	-		0,009650	-	
s <sub>r</sub>	0,002954	≤ 0,79	відповідає	0,002623	≤ 1,69	відповідає
R <sub>c</sub>	0,999518	≥ 0,99833	відповідає	0,999093	≥ 0,99236	відповідає
Величина	Значення для 1% мазі	Критерії для допусків 90-110%	Висновок	Значення для таблеток вагінальних	Критерії для допусків 92,5-107,5%,	Висновок
b	0,155986	-		0,082883	-	
s <sub>b</sub>	0,004112	-		0,000725	-	
a	-0,114600	≤ 5,1	відповідає	0,178369	≤ 3,8	відповідає
s <sub>a</sub>	0,025220	-		0,004564	-	
s <sub>r</sub>	0,007897	≤ 1,69	відповідає	0,001355	≤ 1,27	відповідає
R <sub>c</sub>	0,997920	≥ 0,99236	відповідає	0,999771	≥ 0,99571	відповідає

Результаты збіжності і правильності методик та їх статистична обробка

Статистичні величини	«Клотримазол, 1% розчин для зовнішнього застосування», серія 60707	«Клотримазол, 1% мазь», серія 590907	«Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г», серія 100707
Середнє, $\bar{X}$ , %	0,9749	0,9748	9,9697
Стандартне відхилення, S	0,0132	0,0075	0,0803
Відносне стандартне відхилення, $RSD\bar{x}$ , %	1,3540	0,7682	0,8054
Відносний довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%,8) * RSD\bar{x} = 1,860 * RSD\bar{x}$	2,5184	1,4289	1,4981
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta\% \leq$	3,20	3,20	2,40
Систематична похибка $\delta =  \bar{Z} - \mu $	0,0049	0,0048	0,0303
Критерій незначущості систематичної похибки $\max \delta \geq \delta \leq \Delta\%/3$	$1,02 \geq 0,0049 \leq 2,5184 / 3 = 0,8395$	$1,02 \geq 0,0048 \leq 1,4289 / 3 = 0,4763$	$0,77 \geq 0,0303 \leq 1,4289 / 3 = 0,4994$
Загальний висновок про точність методики	Коректна	Коректна	Коректна

Таблица 5

Результаты стабільності розчинів у часі

Величини	Середнє	$RSD_t$ , %	$\Delta_t\%$	Критерії $\max \delta$ , %	Висновок
$A_{st i}$	0,7782	0,2531	0,4919	1,02	Виконується
$A_{sol i}$	0,7361	0,1403	0,2727		
$Y_{sol i}$ , %	94,58	0,3465	0,6733		
$A_{ung i}$	0,8749	0,0889	0,1728	1,02	Виконується
$Y_{ung i}$ , %	112,43	0,2377	0,4620		
$A_{tab i}$	0,8273	0,2747	0,5339	0,77	Виконується
$Y_{tab i}$ , %	106,31	0,1777	0,3453		

ня клотримазолу в готових лікарських формах – розчині, мазі і таблетках.

3. Визначені основні валідаційні характеристики методик кількісного визначення клотримазолу на прикладах готових лікарських засобів – "Клотримазол, 1% розчин для зовнішнього застосування"; "Клотримазол, 1% мазь"; "Клотримазол, таблетки вагінальні по 0,1 г"

4. Запропоновані методики характеризуються достатньою чутливістю, простотою виконання і можуть бути використані при контролі якості лікарських засобів.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Афонина Н.Д., Гайдукова Н.И., Ерофеева Л.Н., Захарова М.А. Разработка методик анализа лекарственных форма с клотримазолом и фурацилином. // Сборник работ 69 Итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН. -Курск, 2004. -Ч.2.-С.241-242.
- Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. -5-е изд.-Л.: Химия, 1986.-432с.
- Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком.-2002.-№3.-С.42-50.
- Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпужников Ю.В. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком.-2004.-№3.-С.3-17.
- Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком.-2006.-№1/2.-С.35-44.
- Державна Фармакопея України. -1-е вид.-Харків: РІРЕГ, 2001.-556с.
- Державна Фармакопея України. -1-е вид.-Харків: РІРЕГ, 2001.-Доповнення 1.-2004.-520с.
- Карандеева Н.И., Ткач В.И., Глухова О.И., Цыганок Л.П., Мушик О.В. Влияние ионного переноса и природы матрицы на электродные характеристики ионселективных электро-дов, обратимых к производным имидазола. // Ж. анал. химии.-1998.-Т.53, №6.-С. 619-625.
- Ковалев Д.Н., Кузнецов А.В., Цыбулина М.Г. Технологические исследования и стандартизация комбинированной мази противогрибкового действия // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. Вып.60.-Пятигорск, 2005.-С.119-121.



10. Компендиум 2007-лекарственные препараты / Под ред В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.-К.: МОРИОН, 2007.-2270с.
11. Мушик О.В., Ткач В.И., Карандеева Н.И., Глухова О.И., Цыганок Л.П. Электрохимические и аналитические свойства твердоконтактных ионселективных электродов, обратимых к производным имидазольного ряда-клотримазолу и бифоназолу // Ж.анал. химии.-1998.-53, N12, С.1282-1285.
12. Пішак В.П., Заморський І.І. Протигрибкові засоби: Навчальний посібник.-Чернівці: Медуніверситет, 2006.-280с.
13. Ткач В. І., Карандэева Н. І. Кількісне визначення клотримазолу методом амперометричного титрування // Фармац. журн.-1996.-№5-6.-С.86-88.
14. Ahrer Werner, Buchberger Wolfgang. Combination of aqueous and non-aqueous capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry for the determination of drug residues in water // Monatsh. Chem..-2001.-Vol.132, N3.-P.329-337.
15. British Pharmacopoeia.-2005-P.369-370, 1586-1587.
16. European Pharmacopoeia 5th.-P.1333-1334.
17. Farhadi Khalil, Maleki Ramin. Triiodide ion and alizarin red S as two new reagents for the determination of clotrimazole and ketoconazole // J. Pharm. and Biomed. Anal.-2002.-30, N4.-P.1023-1033
18. Guillaume Yves Claude, Peyrin Eric, Ravel Anne, Villet Annick, Grosset Catherine, Millet Joelle. A novel approach to study the inclusion mechanism of imidazole derivatives in micellar chromatography // Talanta.-2000.-Vol.52, N2.-P.233-240.
19. Hamoudova Rafifa, Pospisilova Marie, Kavalirova Andrea, Solich Petr, Sicha Jan. Separation and determination of clotrimazole, methylparaben and propylparaben in pharmaceutical preparation by micellar electrokinetic chromatography // J. Pharm. and Biomed. Anal.-2006.-Vol.40, N1.-P.215-219.
20. Kelani Kh., Bebawy L. I., Abdel-Fattah L., Ahmad A.-K. S. Spectrophotometric determination of some n-donating drugs using DDQ // Anal. Lett.-1997.-30, N10.-P.1843-1860.
21. Kublin E., Kaniewska T. Identification and determination of antimycotic substances, derivatives of imidazole, by HPLC // J. pharm. belg.-1998.-Vol.53, N3.-P.208.
22. Li Huakan, Zhao Guizhi, Zhao Yanqing, Li Zuo // Fenxi huaxue=Anal. Chem..-2002.-Vol.30, N3.-P.334-336.
23. Pereira F. C., Zanoni M. V. B., Guaratini C. C. I., Fogg A. G. Differential pulse polarographic determination of clotrimazole after derivatization with Procion Red HE-3B // J. Pharm. and Biomed. Anal..-2002.-Vol.27, N1-2.-P.201-208.
24. Roychowdhury U., Das S. K. Rapid identification and quantitation of clotrimazole, miconazole, and ketokonazole in pharmaceutical creams and ointments by thin-layer chromatography-densitometry // J. AOAC Int.-1996.-Vol.79, N3.-P.656-659.
25. Shamsipur Mojtaba, Jalali Fahimeh. Preparation of a clotrimazole ion-selective electrode and its application to pharmaceutical analysis // Anal. Lett..-2002.-Vol.35, N1.-P.53-64.
26. USP Pharmacopoeia 28.-P.519-524.
27. Wiene Frank, Laug Stefanie, Baumann Knut, Schwab Albrecht, Just Stefan, Holzgrabe Ulrike. Determination of clotrimazole in mice plasma by capillary electrophoresis // J. Pharm. And Biomed. Fnal.-2003.-Vol.30,N6.-P.1879-1887.
28. Zhao Gui-zhi, Hua-kan, Liu Yue, Mu Wei. Study of the Charge Transfer Reaction between Clotrimazolium and Alizarin Red // Guangpuxue yu guangpu fenxi = Spectrosc. and Spectral Anal.-2001.-Vol.21, N5.-P.733-734.

Надійшла 05.12.2007р.

В.А.Демченко, В.В.Петренко

**Количественное определение клотримазола в лекарственных формах методом спектрофотометрии по реакции с ализариновым красным С**

Предложен спектрофотометрический способ количественного определения клотримазола в растворе, мази и таблетках, в основе которого лежит реакция взаимодействия препарата с ализариновым красным С. Способ характеризуется достаточной чувствительностью и простотой выполнения. Определены основные валидационные характеристики методик количественного определения клотримазола в растворе, мази и таблетках.

**Ключевые слова:** клотримазол, спектрофотометрия, ализариновый красный С

V.A.Demchenko, V.V.Petrenko

**Quantitative definition of clotrimazole in medicinal forms with alizarin red S reaction by spectrofotometric method**

The method of quantitative spectrofotometric identification of Clotrimazole solution, ointment and tablets is worked out. This method is based on the interaction preparation reaction with alizarin red S. This method is sufficient sensitive and easy executable. The basic characteristics of the Clotrimazole validation assays have been carried in a solution, ointment and tablets.

**Key words:** ketoconazole, spectrofotometria, alizarin red S

**Відомості про авторів:**

**Демченко В.О.**, асистент кафедри управління і економіки фармації ЗДМУ;

**Петренко В.В.**, д.фарм.н., професор кафедри аналітичної хімії ЗДМУ.

**Адреса для листування:**

Демченко Вікторія Олександрівна, 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, ЗДМУ, кафедра аналітичної хімії.

Тел.: (0612) 34-21-81.