**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бифоназол, крем для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Бифоназол, крем для наружного применения** |  |  |
| **Bifonazoli cremor ad usum externum** |  | **Взамен ВФС 42-2471-95, ВФС 42-3417-99** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бифоназола C22H18N2.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца бифоназола в области от 220 до 320 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора (5 мкг) по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца бифоназола (раздел «Родственные примеси»).

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

*Испытуемый раствор*. К 2,0 г препарата прибавляют 18 мл воды, свободной от углерода диоксида, и перемешивают.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Все растворы используют свежепрготовленными.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подготовка хроматографической пластинки.* Пластинку помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет до конца пластинки, её вынимают из камеры и высушивают в течение 10-12 ч. Подготовленную пластинку используют в течение 1 сут.

*Подвижная фаза (ПФ).* В делительную воронку помещают 20 мл гексана, 30 мл этилацетата и 2 мл аммиака раствора концентрированного 25 %, перемешивают и оставляют на 15 мин до разделения слоёв. Для анализа используют верхний слой.

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, соответствующую около 5,0 мг бифоназола, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2,0 мл толуола, перемешивают при нагревании при температуре 40-50 °C до полного растворения. К полученному раствору прибавляют 18 мл воды, перемешивают в течение 30 мин, избегая диспергирования толуолового слоя, прибавляют 5 мл воды и осторожно перемешивают в течение 20 мин, оставляют до расслоения слоёв. Для анализа используют верхний (толуоловый) слой.

*Раствор стандартного образца бифоназола.* Растворяют 5,0 мг стандартного образца бифоназола в 4,0 мл толуола.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,6 мл раствора стандартного образца бифоназола и доводят объем раствора толуолом до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 мл раствора стандартного образца бифоназола и доводят объем раствора толуолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 1 мг 4–бензоилбифенила (CAS 2128-93-0) в 1,0 мл толуола и прибавляют 0,8 мл раствора стандартного образца бифоназола.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл раствора сравнения Б и 2,0 мл толуола.

На линию старта подготовленной пластинки наносят 40 мкл и 2 мкл испытуемого раствора (100 мкг и 5 мкг), 4 мкл раствора стандартного образца бифоназола (5 мкг), по 40 мкл раствора сравнения А (1,5 мкг), раствора сравнения Б (0,5 мкг) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,17 мкг), 1 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться две разделённые зоны адсорбции.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

*Допустимое содержание примесей*

Зона адсорбции примеси с фактором удерживания (*Rf*) около 0,35 на хроматограмме испытуемого раствора, содержащей 100 мкг бифоназола, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

Зона адсорбции любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора, содержащей 100 мкг бифоназола, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Сумма примесей – не более 3,0 %.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 0,8 мг бифоназола, растворяют в 60 мл спирта 96 %, при необходимости нагревают при температуре 40-50 °C до растворения препарата, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бифоназола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца бифоназола, растворяют в 40 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бифоназола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

Содержание бифоназола C22H18N2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙100 }{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P }{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙50} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца бифоназола; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бифоназола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бифоназола в стандартном образце бифоназола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бифоназола в препарате, г/г. |

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