**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бифоназол+Мочевина, мазь для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Бифоназол+Мочевина, мазь для наружного применения** |  |  |
| **Bifonazolum+Urea, unguentum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества бифоназола C22H18N2.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества мочевины CH4N2O.

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

Подлинность

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бифоназола на хроматограмме раствора стандартного образца бифоназола (раздел «Количественное определение. Бифоназол»).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Реактив для детектирования.* Растворяют 0,6 г диметиламинобензальдегида в 100,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,3 М.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—метанол—диизопропиловый эфир 0,2:1:9.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку вместимостью 250 мл помещаютнавеску препарата, соответствующую около 0,4 г мочевины, прибавляют 30 мл метиленхлорида, 50 мл воды, встряхивают до полного растворения и выдерживают до разделения слоёв. Для анализа используют водный слой.

*Раствор стандартного образца мочевины.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,2 г стандартного образца мочевины, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* К 1,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца мочевины.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (16 мкг), раствора стандартного образца мочевины (16 мкг) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, 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.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и цвету флуоресценции должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца мочевины.

Пластинку опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают при дневном свете. На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться четкая зона адсорбции.

**Размер частиц.** В соответствии с ОФС «Мази».

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорной кислоты раствор 0,02 М—метанол 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещаютточную навеску препарата, соответствующую около 10 мг бифоназола, прибавляют 15 мл 2-пропанола, перемешивают при нагревании до растворения основы, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора 2-пропанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата, доводят объём раствора метанолом до метки и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 7 мин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 3,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 258 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор.

*Время удерживания соединения*. Бифоназол – около 8,5 мин.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,5  %.

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

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

**Количественное определение**

***Бифоназол.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца бифоназола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около50 мг (точная навеска) стандартного образца бифоназола, растворяют в метанол и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца бифоназола и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца бифоназола:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* бифоназола должен быть не более 2,0;

–*относительное стандартное отклонение* площади пика бифоназола должно быть не более 1,5 % (6 введений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бифоназола, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙10∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бифоназола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бифоназола на хроматограмме раствора стандартного образца бифоназола; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бифоназола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бифоназола в стандартном образце бифоназола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бифоназола в препарате, г/г. |

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

*Диметиламинобензальдегида раствор.* Растворяют 0,6 г диметиламинобензальдегида в 100,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,3 М.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают точнуюнавеску препарата, соответствующую около 0,4 г мочевины, прибавляют 30 мл метиленхлорида, 50,0 мл воды, встряхивают до полного растворения и выдерживают до разделения слоёв. Для анализа используют водный слой. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5 мл диметиламинобензальдегида раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца мочевины.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 80 мг (точная навеска) стандартного образца мочевины, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5 мл диметиламинобензальдегида раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мл воды, прибавляют 5 мл диметиламинобензальдегида раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца мочевины на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание мочевины CH4N2O в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙25·5}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙10·25·5}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P·5}{A\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

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

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации