МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Тербинафина гидрохлорид, ФС**

**мазь для наружного применения**

**Тербинафин, мазь для**

**наружного применения**

**Terbinafini hydrochloridi**

**unguentum ad usum externum Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тербинафина гидрохлорид, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества тербинафина C21H25N.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тербинафина на хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**рН.** От 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,0 мл триэтиламина в воде, доводят значение рН до 7,50±0,05 уксусной кислоты раствором 1 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза  А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор—метанол 280:300:420.

*Подвижная фаза  Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил—метанол 50:380:570.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 25 мг тербинафина гидрохлорида, перемешивают с 7 мл метанола, потирая стеклянной палочкой о дно и стенки используемой емкости в течение 3 мин. Содержимое количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют по 7 мл метанола дважды и перемешивают, как указано выше, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 8,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида (А).* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца тербинафина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл растворастандартного образца тербинафина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг стандартного образца тербинафина примеси В ((2*Z*)-*N*,6,6-триметил-*N*-(нафталин-1-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амина гидрохлорида, CAS 176168-78-8) и 3 мг стандартного образца тербинафина гидрохлорида, прибавляют 70 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь В (*цис*-тербинафин): (2*Z*)-*N*,6,6-триметил-*N*-(нафталин-1-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин; CAS 78628-81-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии; |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 − 4 | 100 | 0 |
| 4 − 25 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 25 − 30 | 0 | 100 |
| 30 − 35 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 35 − 40 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тербинафин – 1 (около 25 мин); примесь В – около 0,97.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси В и тербинафина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида (Б):

– *фактор асимметрии* пика *(As)* тербинафина должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика тербинафина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тербинафина, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙25∙1∙2∙0,8888}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙8∙50∙50∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,8888}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тербинафина на хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца тербинафина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание тербинафина гидрохлорида в стандартном образце тербинафина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество тербинафина в препарате, мг/г; |
|  | *0,8888* | – | коэффициент пересчета тербинафина гидрохлорида в тербинафин. |

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

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

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,0 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,30±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 450:550.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 25 мг тербинафина гидрохлорида, перемешивают с 7 мл спирта 96 %, потирая стеклянной палочкой о дно и стенки используемой емкости в течение 3 мин. Содержимое количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют по 7 мл спирта 96 % дважды и перемешивают, как указано выше, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида (А), полученного в разделе «Родственные примеси», и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида:

– *фактор асимметрии* *пика (As)* тербинафина должен быть не более 2,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика тербинафина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику тербинафина, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание тербинафина C21H25N в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙25·1∙0,8888}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙50∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·0,8888}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика тербинафина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тербинафина на хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца тербинафина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание тербинафина гидрохлорида в стандартном образце тербинафина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество тербинафина в препарате, мг/г; |
|  | *0,8888* | – | коэффициент пересчета тербинафина гидрохлорида в тербинафин. |

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