МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Тербинафина гидрохлорид, ФС**

**крем для наружного применения**

**Тербинафин, крем для**

**наружного применения**

**Terbinafini hydrochloridi cremor**

**ad usum externum Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тербинафина гидрохлорида C21H25N·HCl.

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

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

**рН.** От 3,5 до 7,5 (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 7,5 мг тербинафина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного диспергирования при постоянном перемешивании, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФА до метки, центрифугируют при 4500 об/мин в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца тербинафина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мг стандартного образца тербинафина для пригодности системы (содержит примеси В и Е), прибавляют 10 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФА 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*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 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 и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тербинафин – 1 (около 16 мин); примесь В – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси В и тербинафина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида:

– *фактор асимметрии* пика *(As)* тербинафина должен быть не более 2,0;

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

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тербинафина на хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида; |
|  | *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 гидрохлорида в препарате, мг/г. |

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- любая примесь – не более 0,5 %;

- только одна примесь – более 0,5 %, но менее 1,0 %;

- 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 0,1 %).

**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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза.* Смешивают 250 мл воды и 3,5 мл триэтиламина, доводят значение рН до 7,90±0,05 фосфорной кислотой концентрированной и прибавляют 675 мл смеси тетрагидрофуран—ацетонитрил 10:90.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 15 мг тербинафина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 2-пропанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора 2-пропанолом до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца тербинафина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 2-пропанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора 2-пропанолом до метки и фильтруют.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,25 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика тербинафина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тербинафина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

– *фактор асимметрии* *пика (As)* тербинафина должен быть не более 2,0;

– *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 2500 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика тербинафина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тербинафина на хроматограмме раствора стандартного образца тербинафина гидрохлорида; |
|  | *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 гидрохлорида в препарате, мг/г. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.