**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аморолфина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0371** |
| **Аморолфин** |  |  |
| **Amorolfini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H35NO·HCl | М.м. 353,97 |
| [78613-38-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*rac*-(2*R*,6*S*)-2,6-Диметил-4-{(2*R*)-2-метил-3-[4-(2-метилбутан-2-ил)фенил]пропил}морфолина гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % аморолфина гидрохлорида C21H35NO·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в метаноле и метиленхлориде, мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца аморолфина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 4 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

*Буферный раствор.* Растворяют3,5 г калия гидрофосфата в 1000 мл воды и доводят значение рН до 7,0 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор—метанол 50:350:600.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил—метанол 100:300:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА, и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 4 мг фармакопейного стандартного образца аморолфина для проверки пригодности (содержит примеси D, E, I и J), растворяют в ПФА, и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 4 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца аморолфина для идентификации пиков (содержит примесь М), растворяют в ПФА, и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Примечание

Примесь D: (2*RS*,6*SR*)-4-[(2*RS*)-3-(4-*трет*-бутилфенил-2-метилпропил]-2,6-диметилморфолин [67564-91-4].

Примесь E: (2*R*,6*R*)-2,6-диметил-4-[(2*RS*)-2-метил-3-[4-(2-метилбутан-2-ил)фенил]пропил]морфолин—(2*S*,6*S*)-2,6-диметил-4-[(2*RS*)-2-метил-3-[4-(2-метилбутан-2-ил)фенил]пропил]морфолин [2134097-34-8].

Примесь I: (2*RS*,6*SR*)-2,6-диметил-4-[(2*Ξ*)-2-метил-3-{4-[(2*RS*)-3-метилбутан-2-ил]фенил}пропил]морфолин [67468-13-7].

Примесь J: (2*RS*,6*SR*)-2,6-диметил-4-[(2*RS*)-2-метил-3-[3-(2-метилбутан-2-ил)фенил]пропил]морфолин.

Примесь M: (1*R*,2*RS*)-3-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолин-4-ил)-2-метил-1-[4-(2-метилбутан-2-ил)фенил]пропан-1-ол—(1*S*,2*RS*)-3-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил)-2-метил-1-[4-(2-метилбутан-2-ил)фенил]пропан-1-ол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель амидогексадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 90 | 10 |
| 2–25 | 90 → 0 | 10 → 100 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Аморолфин – 1 (около 15 мин); примесь М (стереоизомер 1) – около 0,56; примесь М (стереоизомер  2) – около 0,60; примесь D – около 0,85; примесь J – около 0,97; примесь I – около 1,05; примесь Е (стереоизомер 1) – около 1,14; примесь Е (стереоизомер  2) – около 1,17.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика аморолфина должно быть не менее 20.

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

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙20∙1∙1∙100}{S\_{0}∙20∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика аморолфина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь D − не более 0,2 %;

- сумма стереоизомеров примеси Е − не более 0,2 %;

- примесь I − не более 0,15 %;

- каждый из стереоизомеров примеси М − не более 0,15 %;

- любая другая примесь − не более 0,10 %;

- сумма примесей − не более 0,4 %;

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в смеси 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и 40 мл спирта 96 %, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М соответствует 35,40 мг аморолфина гидрохлорида C21H35NO·HCl.

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.