**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тербинафина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0586** |
| **Тербинафин** |  |  |
| **Terbinafini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C21H25N·HCl | М.м. 327,89 |
| [78628-80-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*E*)-*N*,6,6-Триметил-*N*-(нафталин-1-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амина гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тербинафина гидрохлорида C21H25N·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в ацетоне, мало или очень мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. Качественная реакция.* Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл этанола должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

Все растворы защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,0 мл триэтиламина в воде, доводят значение рН до 7,5 смесью уксусная кислота ледяная—вода 5:95, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель А.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Растворитель Б.* Ацетонитрил—метанол 40:60.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—растворитель Б 300:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—растворитель Б 50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в растворителе А и доводят объём раствора растворителем А до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тербинафина для пригодности системы (содержит примеси В и Е), растворяют в растворителе А и доводят объём раствора растворителем А до метки.

Примечание

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

Примесь Е: (2*E*,4*E*)- 4-(4,4-диметилпент-2-ин-1-илиден)-*N*1,*N*5-диметил-*N*1,*N*5-бис(нафталин-1-илметил)пент-2-ен-1,5-диамин [934365-23-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

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

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тербинафин – 1 (около 15 мин); примесь В – около 0,9; примесь Е – около 1,7.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей В и Е используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу тербинафина и хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*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.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси Е умножают на 0,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси Е не должна превышать 0,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (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.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**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 50 мл спирта 96 %, прибавляют 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 Мрастворомнатрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между 2 точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора натрия гидроксида соответствует 32,79 мг тербинафина гидрохлорида C21H25N·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.