**Тилорона дигидрохлорид ФС**

**Тилорон**

**Tiloroni dihydrochloridum Взамен ВФС 42-2640-95**

2,7-Бис[2-(диэтиламино)этокси]-9*H*-флуорен-9-она дигидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C25H34N2O3 · 2HCl | М. м. 483,5 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тилорона дигидрохлорида C25H34N2O3 · 2HCl в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Оранжевый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 % практически нерастворим в гексане.

**Подлинность.** *1.**ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тилорона дигидрохлорида.

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

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор стандартного образца тилорона дигидрохлорида.

Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания тилорона на хроматограмме раствора стандартного образца тилорона дигидрохлорида.

*3. Качественная реакция.* Субстанция даёт характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

рН. От 4,1 до 5,6 (5 % раствор в воде ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 800 мл воды, прибавляют 1 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор А.* Около 15 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают, 1,0 мл испытуемого раствор А и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца тилорона дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мг стандартного образца тилорона дигидрохлорида, растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора Б и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 75,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл ПФА, прибавляют 1,0 мл пероксида водорода и доводят объем раствора ПФА до метки. В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл полученного раствора и выдерживают на водяной бане от 90 °С до 100 °С в течение 30 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 2 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ А до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–20 | 90→75 | 10→25 | Линейный градиент |
| 20–23 | 75 | 25 | Изократический |
| 23–24 | 75→90 | 25→10 | Линейный градиент |
| 24–35 | 90 | 10 | Изократический |

Последовательно хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствора сравнения, ПФА и испытуемый раствор А.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиком тилорона и пиками с относительным временем удерживания 0,9 и 1,3 должно быть не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) тилорона должен быть не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тилорона должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной примеси не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики ПФА и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Сульфаты.** Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Растворяют 1,0 г субстанции в делительной воронке в 6 мл воды, прибавляют 2 мл 10 % раствора аммиака, 8 мл эфира и встряхивают. После отстаивания водный слой фильтруют в мерную колбу вместимостью 10 мл через фильтр, предварительно промытый горячей водой. Полученный фильтрат нейтрализуют концентрированной хлористоводородной кислотой и доводят объём раствора водой до метки.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляют 5 мл 5 % раствора ртути (II) ацетата и медленно титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желто-коричневого окрашивания (индикатор 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового). Допускается устанавливать конечную точку титрования потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24,18 мг тилорона дигидрохлорида C25H34N2O3 · 2HCl.

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.