МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Тилорона дигидрохлорид, ФС**

**таблетки**

**Тилорон, таблетки**

**Tiloroni dihydrochloridi**

**tabulettae Взамен ФС 42-3885-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тилорона дигидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества тилорона дигидрохлорида C25H34N2O3 · 2HCl.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора тилорона дигидрохлорида в области от 220 до 400 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,1 г тилорона дигидрохлорида, прибавляют 30 мл спирта 96 %, перемешивают в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Помещают 10 мл полученного фильтрата в выпарительную чашку и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 1 мл спирта 96 % и прибавляют 2 мл смеси гидроксиламина гидрохлорид раствор 10 %—натрия гидроксида раствор 10 % 1:1. Через 5 мин должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении 10 мл воды через 2-3 мин должен выпасть желтый мелкокристаллический осадок.

*3. Качественная реакция.* К навеске порошка растертых таблеток, соответствующей около 40 мг тилорона дигидрохлорида, прибавляют 10 мл воды и встряхивают в делительной воронке в течение 30 мин, прибавляют 0,5 мл аммиака раствора 10 %, 5 мл эфира и взбалтывают. Водный слой должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество тилорона дигидрохлорида, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации тилорона дигидрохлорида около 0,003 мг/мл.

Количество тилорона дигидрохлорида C25H34N2O3 · 2HCl, перешедшее в раствор, в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1000∙F∙P}{A\_{0}∙100∙50∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{A\_{0}∙5∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца тилорона дигидрохлорида; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца тилорона дигидрохлорида, мг |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *Р* | **–** | содержание тилорона дигидрохлорида в стандартном образце тилорона дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тилорона дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) тилорона дигидрохлорида C25H34N2O3 · 2HCl.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 7,0 мл триэтиламина, прибавляют 950 мл воды, перемешивают, доводят значение рН раствора до 2,5±0,1 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 30 мг тилорона дигидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФА, перемешивают в течение 15 мин и доводят объем раствора ПФА до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75 мг субстанции тилорона дигидрохлорида, растворяют в 5 мл воды, прибавляют 10 мл водорода пероксида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. В коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл помещают 25 мл полученного раствора, выдерживают при температуре 60-70 °С в течение 2 ч, перемешивают и охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФА до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 91 → 76 | 9 → 24 |
| 20 – 23 | 76 | 24 |
| 23 – 24 | 76 → 91 | 24 → 9 |
| 24 – 35 | 91 | 9 |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиком тилорона и пиком продукта деструкции с относительным временем удерживания около 1,2 должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (As)* тилорона должен быть не более 2;

- *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.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика тилорона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 75 мг тилорона дигидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца тилорона дигидрохлорида*. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца тилорона дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца тилорона дигидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание тилорона дигидрохлорида C25H34N2O3 · 2HCl в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙100∙25∙10∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца тилорона дигидрохлорида; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тилорона дигидрохлорида, мг; |
|  | *Р* | **–** | содержание тилорона дигидрохлорида в стандартном образце тилорона дигидрохлорида, % |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тилорона дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.