**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиболон** |  | **ФС** |
| **Тиболон** |  |  |
| ***Tibolonum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 17-Гидрокси-7α-метил-19-нор-17α-прегн-5(10)-ен-20-ин-3-он |
|  |
| C21H28O2 | М.м. 312,45  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тиболона C21H28O2 в пересчёте на сухое вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне и метаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в 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 стандартного образца тиболона.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

**Удельное вращение.** От +100 до +106 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—вода 80:400:520.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40,0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 4 мг стандартного образца тиболона для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси A, В, С, D и Е) в 1,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А: 10,17-дигидрокси-7α-метил-19-нор-10ξ,17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он, CAS 105186-35-4.

Примесь В: 10-гидроперокси-17-гидрокси-7α-метил-19-нор-10ξ,17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он, CAS 105186-34-3.

Примесь С: 17-гидрокси-7α-метил-19-нор-10ξ,17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он, CAS 1162-60-3.

Примесь D: 17-гидрокси-7β-метил-19-нор-17α-прегн-5(10)-ен-20-ин-3-он, CAS 32297-45-3.

Примесь Е: 3,3-диметокси-7α-метил-19-нор-17α-прегн-5(10)-ен-20-ин-17-ол, CAS 105186-33-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика тиболона. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, В, С, D и E используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Тиболон – 1 (около 14 мин); примесь A – около 0,22; примесь B – около 0,24; примесь C – около 0,58; примесь D – около 1,12; примесь E – около 2,24.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками тиболона и примеси D должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме растворителя не должно быть пиков с относительным временем удерживания от 0,6 до 0,8. Если пики обнаруживаются, то необходимо подобрать ацетонитрил другой марки, удовлетворяющий этому условию.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,7; примесь B – 1,5; примесь C – 2,1.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствор:

- площадь пика каждой из примесей A и E не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси B не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

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

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °C в течение 3 ч.

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

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл тетрагидрофурана, прибавляют 25 мл серебра нитрата раствора 10 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 31,25 мг тиболона C21H28O2.

**Хранение.** При температуре от 2 до 8 °C.

\*Приводится для информации.