**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиболон, таблетки** |  | **ФС** |
| **Тиболон, таблетки** |  |  |
| **Tiboloni tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тиболон, таблетки. Препарат должен соответствовать ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества тиболона C21H28O2.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тиболона на хроматограмме раствора стандартного образца тиболона (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 12,5 мг тиболона, прибавляют 20 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и центрифугируют в течение 5 мин при 4000 об/мин.

Раствор готовят непосредственно перед использование.

*Раствор стандартного образца тиболона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около12,5 мг (точная навеска) стандартного образца тиболона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 0,5 мг стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси A, В, С, D и Е), в 1,0 мл растворителя.

Примечание

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

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

Примесь C: 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 E: 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 | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика тиболона. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор стандартного образца тиболона 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 раствора стандартного образца тиболона *относительное стандартное отклонение* площади пика тиболона должно быть не более 5,0 % (6 введений).

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

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тиболона на хроматограмме раствора стандартного образца тиболона; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тиболона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тиболона в стандартном образце тиболона, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиболона в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь B – не более 0,5 %;

- примесь D – не более 0,5 %;

- примесь E – не более 0,5 %;

- примесь A – не более 1,0 %;

- примесь C – не более 3,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей (кроме примеси С) – не более 2,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают одну таблетку, прибавляют 40 мл воды, 10 мл ацетонитрила, 50 мкл полисорбата 80, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ацетонитрилом до метки, перемешивают и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ацетонитрилом до ожидаемой концентрации тиболона около 0,025 мг/мл.

*Раствор стандартного образца тиболона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца тиболона (раздел «Количественное определение») и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца тиболона и испытуемый раствор.

Содержание тиболона в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙2∙2,5∙100}{S\_{0}∙L∙50∙10∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика тиболонана хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тиболона на хроматограмме раствора стандартного образца тиболона; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тиболона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тиболонав стандартном образце тиболона, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиболона в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 50 мг аммония карбоната, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 12,5 мг тиболона, прибавляют 40 мл воды, 10 мл ацетонитрила, 50 мкл полисорбата 80, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 40 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ацетонитрилом до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 5 мин при 4000 об/мин.

*Раствор стандартного образца тиболона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образа тиболона, прибавляют 30 мл ацетонитрила, 15 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1 | 40 | 60 |
| 1–4 | 40 → 15 | 60 → 85 |
| 4–6 | 15 | 85 |
| 6–6,1 | 15 → 40 | 85 → 60 |
| 6,1–9 | 40 | 60 |

Хроматографируют раствор стандартного образца тиболона и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тиболона:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* тиболона должен быть не менее 0,75 и не более 1,5;

-*относительное стандартное отклонение* площади пика тиболона должно быть не более 1,0 % (6 введений);

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиболона, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание тиболона C21H28O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тиболона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тиболона на хроматограмме раствора стандартного образца тиболона; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тиболона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тиболона в стандартном образце тиболона, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиболона в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».