МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тилорона дигидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0595** |
| **Тилорон** |  |  |
| **Tiloroni dihydrochloridum** |  | **Взамен ВФС 42-2640-95** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H34N2O3·2HCl | М.м. 483,47 |
| [27591-69-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

**Описание.** Оранжевый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

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

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 тилорона дигидрохлорид.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тилорона на хроматограмме раствора стандартного образца тилорона дигидрохлорид (раздел «Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл аммиака раствора 10 %, 5 мл эфира и взбалтывают. Водный слой должен давать характерную реакцию на хлориды (А) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

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

Все растворы должны быть свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 800 мл воды, прибавляют 1 мл трифторуксусной кислоты раствора 50 %, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

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

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 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, % |
| 0–20 | 90 → 75 | 10 → 25 |
| 20–23 | 75 | 25 |
| 23–24 | 75 → 90 | 25 → 10 |
| 24–35 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор стандартного образца тилорона дигидрохлорида, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение* (*RS*) 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.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

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

**Сульфаты.** Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В делительной воронке растворяют в 6 мл воды 1,0 г субстанции (точная навеска), прибавляют 2 мл аммиака концентрированного раствора 25 %, 8 мл эфира и встряхивают. После отстаивания водный слой фильтруют в мерную колбу вместимостью 10 мл через фильтр, с размером пор 8–15 мкл, предварительно промытый горячей водой, фильтрат нейтрализуют хлористоводородной кислоты раствором 25 % и доводят объём раствора водой до метки.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

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.