**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиоридазина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0193** |
| **Тиоридазин** |  |  |
| **Thioridazini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0193.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C21H26N2S2·HCl | М.м. 407,04 |
| [130-61-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10-{2-[(2*RS*)-1-Метилпиперидин-2-ил]этил}-2-(метилсульфанил)-10*H*-фенотиазина гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тиоридазина гидрохлорида C21H26N2S2·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %.

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 стандартного образца тиоридазина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,10° до +0,10° (5 % раствор субстанции в метаноле при длине кюветы 10 см, ОФС «Оптическое вращение»).

**рН раствора**. От 4,2 до 5,2 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Триэтиламин—ацетонитрил – вода 2:400:600.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Триэтиламин—ацетонитрил 2:1000.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 22 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тиоридазина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси A, B, C, D и E, растворяют в метаноле и доводят тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфонил-10*H*-5λ6-фенотиазин-5,5-дион [100574-22-9].

Примесь В: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфинил-10*H*-фенотиазин [5588-33-0].

Примесь С: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-(метилсульфанил)-10*H*-5λ4-фенотиазин-5-он [7776-05-8].

Примесь D: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфинил-10*H*-5λ4-фенотиазин-5-он [53926-89-9].

Примесь E: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфонил-10*H*-фенотиазин [14759-06-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный, 5 мкм, устойчивый к действию оснований вплоть до рН 11; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 100 | 0 |
| 5–35 | 100 → 5 | 0 → 95 |
| 35–40 | 5 | 95 |
| 40–45 | 5 → 100 | 95 → 0 |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

*Относительные времена удерживания соединений.* Тиоридазин – 1 (около 30 мин), примесь D – около 0,1; примесь A – около 0,3; примесь C – около 0,4; примесь B – около 0,5; примесь E – около 0,6.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, C, D и E используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу тиоридазина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси A, B, C, D и E).

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примесей С и В должно быть не менее 2,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,9; примесь B – 2,4; примесь C – 0,5; примесь D – 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В, С, D, E не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме растворасравненияА (не более 0,1 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

**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.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии 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 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл смеси уксусной кислоты безводной и уксусного ангидрида 6:1 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 40,70 мг тиоридазина гидрохлорида C21H26N2S2·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.