**Динопростон, ФС**

**гель интрацервикальный**

**Динопростон,**

**гель интрацервикальный Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат динопростон, гель интрацервикальный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества динопростона C20H32O5.

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

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

**Герметичность упаковки.** В соответствии с ОФС «Мази».

**pH**. От 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. К 1 г препарата прибавляют 20 мл воды и перемешивают до получения гомогенной суспензии.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы готовят перед использованием.

*0,2 % раствор уксусной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 900 мл воды, прибавляют 2,0 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* 0,2 % раствор уксусной кислоты – метанол для жидкостной хроматографии 38:62.

*Растворитель.* Вода – метанол для жидкостной хроматографии 38:62.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, содержащую около 0,06 мг динопростона, взбалтывают с 1,0 мл растворителя в течение 3 мин и центрифугируют при 12000 об/мин в течение 12 мин. Супернатант декантируют и, при необходимости, повторно центрифугируют и фильтруют.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 1 мг стандартного образца динопростона, прибавляют 0,1 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Через 4 мин прибавляют 0,15 мл 1 М раствора уксусной кислоты и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь D: (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*)-2-[(1*E*,3*S*)-3-Гидроксиокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопент-3-ен-1-ил]гепт-5-еновая кислота, CAS 13345-50-1;

Примесь E: (5*Z*)-7-[2-[(1*E*,3*S*)-3-Гидроксиокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил]гепт-5-еновая кислота, CAS 13367-85-6;

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Динопростон – 1 (около 18 мин); примесь D – около 1,8; примесь E – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение(*R*) между пиками примеси D и примеси E должно быть не менее 1,5. При необходимости корректируют соотношение растворителей в ПФ.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь  D – 0,2; примесь E – 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси D и примеси E в препарате в процентах (*Х*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1*  | – | площадь пика примеси D или примеси E на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | сумма площадей пиков динопростона, примеси D и примеси E на хроматограмме испытуемого раствора. |

Примесь D – не более 5,0 %;

Примесь E– не более 2,5 %.

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

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Раствор 4-бромфенацилбромида.* Растворяют 25 мг 4-бромфенацилбромида в 1 мл ацетонитрила.

*Раствор диизопропилэтиламина.* Растворяют 10 мкл 4-бромфенацилбромида в 1 мл ацетонитрила.

*Подвижная фаза (ПФ).* 1,3-бутиленгликоль – метиленхлорид 0,7:99,3.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца алпростадила, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. К точной навеске препарата, содержащей около 0,15 мг динопростона, прибавляют 3 мл этилацетата, 2 мл 0,1 М раствора лимонной кислоты, 0,2 мл раствора внутреннего стандарта и энергично встряхивают в течение 3 мин. Смесь разделяют в делительной воронке. Нижний слой отбрасывают, а верхний (органический) слой промывают 5 мл воды, отделяют и высушивают с помощью 1 г натрия сульфата безводного в течение 30 мин. Полученный раствор фильтруют и упаривают под вакуумом при температуре не выше 30 °С. К остатку прибавляют по 0,1 мл раствора 4-бромфенацилбромида и раствора диизопропилэтиламина. Смесь оставляют в закрытой емкости на 2 ч при периодическом встряхивании.

*Стандартный раствор*. Около 0,15 мг (точная навеска) динопростона, смешивают с 3 мл этилацетата, 2 мл 0,1 М раствора лимонной кислоты, 0,2 мл раствора внутреннего стандарта и энергично встряхивают в течение 3 мин. Далее поступают как указано для испытуемого раствора.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 30 × 0,3 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (R)* между пиками динопростона и алпростадила должно быть не менее 1,5;

*– фактор асимметрии* пика *(AS)* динопростона должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*– фактор асимметрии* пика *(AS)* алпростадила должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*– эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику динопростона, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание динопростона C20H32O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B∙a\_{0}∙0,2∙P}{B\_{0}∙a\_{1}∙0,2∙L}=\frac{B∙a\_{0}∙P}{B\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B* | − | отношение площади пика динопростона к площади пика алпростадила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B0* | − | отношение площади пика динопростона к площади пика алпростадила на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска препарата, г; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца динопростона, мг; |
|  | *P* | – | содержание динопростона в стандартном образце динопростона, %. |
|  | *L* | – | заявленное количество динопростона в препарате, мг/г. |

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