**Эстриол ФС**

**Эстриол**

**Estriolum Вводится впервые**

Эстра-1,3,5(10)-триен-3,16α,17β-триол



|  |  |
| --- | --- |
| C18H24O3 | М.м. 288,38 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % эстриола C18H24O3 в пересчёте на сухое вещество.

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

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

**Подлинность**

*1.* *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 эстриола.

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

**Удельное вращение.** От +60 до +65 в пересчете на сухое вещество (0,8 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Растворитель*. Метанол—вода 50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—вода 28:72.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг стандартного образца эстриола для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, D, E и F), растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь А: Эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-3,16α,17β-триол,CAS 246021-20-5;

примесь D: Эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол, CAS 50-28-2;

примесь Е: Эстра-1,3,5(10)-триен-3,16α,17α-триол, CAS 1228-72-4;

примесь F: Эстра-1,3,5(10)-триен-3,16β,17β-триол, CAS 547-81-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный для хроматографии, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–9 | 100 | 0 |
| 9–23 | 100→57 | 0→43 |
| 23–28 | 57 | 43 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, D, E и F используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу эстриола для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Эстриол – 1 (около 11 мин); примесь А – около 0,95; примесь F – около 1,45; примесь Е – около 1,5; примесь D – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками эстриола и примеси А должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 0,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси F не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси Е не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков каждой из примесей А и D не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (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 °С в течение 3 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эстриола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца эстриола, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 90 | 10 |
| 5–5,5 | 90→30 | 10→70 |
| 5,5–7,5 | 30 | 70 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца эстриола и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Эстриол – 1 (около 4 мин); примесь А – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками эстриола и примеси А должно быть не менее 5,0.

Содержание эстриола C18H24O3 в субстанции в процентах () в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика эстриола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика эстриола на хроматограмме раствора стандартного образца эстриола; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца эстриола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эстриола в стандартном образце эстриола, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.