**Дидрогестерон ФС**

**Дидрогестерон**

**Dydrogesteronum Вводится впервые**

9β,10α-Прегна-4,6-диен-3,20-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C21H28O2 | М.м. 312,45 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % дидрогестерона C21H28O2 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в ацетоне, умеренно 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 дидрогестерона.

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

**Температура плавления.** От 167 до 171 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От -485 до -469 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в метиленхлориде, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Натрия гидроксида раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,84 г натрия гидроксида, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствору дают отстояться и используют прозрачную надосадочную жидкость.

*Хлористоводородной кислоты раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 70 мл воды, прибавляют 2,06 г хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—спирт 96 %—вода 210:250:540.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дидрогестерона примеси А.* В мерную колбу вместимость 20 мл помещают около 3 мг стандартного образца дидрогестерона примеси А, растворяют в ПФидоводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 10 мг субстанции растворяют в 10 мл раствора стандартного образца дидрогестерона примеси А.

*Раствор для идентификации пиков*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 30 мл спирта 96 %, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора, нагревают при 85 °С в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора, 20 мл ацетонитрила и 2 мг стандартного образца дидрогестерона примеси В и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь А: 9β,10α-прегна-4,6-диен-3,8(14),20-трион, CAS 23035-53-2.

Примесь В: прегна-4,6-диен-3,20-дион, CAS 1162-56-7.

Примесь С: 9β,10α,17α-прегна-4,6-диен-3,20-дион, CAS 246038-13-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (с содержанием углерода около 20 %), 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический; |
| Длина волны детекции | основная – 280 нм,  примесь А – 385 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика дидрогестерона. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор стандартного образца дидрогестерона примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Дидрогестерон – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,96; примесь В – около 1,2; примесь С – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси А и дидрогестерона при 385 нм должно быть не менее 1,1.

На хроматограмме раствора для идентификации пиков:

− *разрешение (Rs)* между пиками дидрогестерона и примеси В должно быть не менее 4,5;

− *разрешение (Rs)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца дидрогестерона примеси А (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную 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 (не более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы 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.

**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 10 мл помещают 4,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дидрогестерона*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дидрогестерона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца дидрогестерона и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дидрогестерона *относительное стандартное отклонение* площади пика дидрогестерона должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание дидрогестерона C21H28O2 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дидрогестерона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дидрогестерона на хроматограмме раствора стандартного образца дидрогестерона; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца дидрогестерона, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |
|  | *P* | – | содержание дидрогестерона в стандартном образце дидрогестерона, %. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.