**Медроксипрогестерона ацетат ФС**

**Медроксипрогестерон**

**Medroxyprogesteroni acetas Вводится впервые**

(6α-Метил-3,20-диоксопрегн-4-ен-17α-ил)ацетат



|  |  |
| --- | --- |
| C24H34O4 | М.м. 386,52 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % медроксипрогестерона ацетата C24H34O4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, 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 медроксипрогестерона ацетата.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в этаноле в области длин волн от 220 до 400 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца медроксипрогестерона ацетата.

**Температура плавления.** От 204 до 209 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От +47 до +53 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в ацетоне, ОФС «Поляриметрия»).

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

***Примесь F.***

*Подвижная фаза (ПФ*). Вода—ацетонитрил 44:56.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 5,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 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 идентификации пика примеси F.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг стандартного образца медроксипрогестерона ацетата для идентификации пиков (содержит примесь F), растворяют в 3,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь F: (6α-метил-3,20-диоксо-5β-прегнан-17α-ил)ацетат, CAS 69688-15-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор для идентификации пика примеси F, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси F используют хроматограммы раствора для идентификации пика примеси F и прилагаемую к стандартному образцу медроксипрогестерона ацетата для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений.* Медроксипрогестерона ацетата – 1 (около 8 мин), примесь F – около 1,8.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси F умножают на 1,8.

*Допустимое содержание примеси F.*

– площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

***Другие примеси.***

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ*). Тетрагидрофуран—ацетонитрил—вода 12:23:65.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 4 мг стандартного образца медроксипрогестерона ацетата для пригодности системы (содержит примеси А, В, С, D, Е, G, I), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (6β-гидрокси-6-метил-3,20-диоксопрегн-4-ен-17α-ил) ацетат, CAS 984-47-4.

Примесь В: 17-гидрокси-6α-метилпрегн-4-ен-3,20-дион,CAS 520-85-4.

Примесь С: (6α,17a-диметил-3,17-диоксо-17a-гомопрегн-4-ен-17aα-ил)ацетат.

Примесь D: 6β-метил-3,20-диоксопрегн-4-ен-17α-ил)ацетат, CAS 2242-65-1.

Примесь Е: (6-метилиден-3,20-диоксопрегн-4-ен-17α-ил)ацетат, CAS 32634-95-0.

Примесь G: (6-метил-3,20-диоксопрегн-4,6-диен-17α-ил)ацетат, CAS 595-33-5.

Примесь I: 17aβ-гидрокси-6α,17a-диметил-17a-гомопрегн-4-ен-3,20-дион.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика медроксипрогестерона ацетата. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примесей А, В, С, D, Е, G, I используют хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и прилагаемую к стандартному образцу медроксипрогестерона ацетата для пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Медроксипрогестерона ацетата – 1 (около 20 мин), примесь А – около 0,3; примесь I – около 0,5; примесь Н – около 0,65; примесь В – около 0,7; примесь С – около 0,8; примесь G – около 0,85; примесь D – около 0,9; примесь Е – около 0,95.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси E и медроксипрогестерона ацетата должно быть не менее 2,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,5; примесь G – 2,6.

*Допустимое содержание примесей:*

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать 0,7 площади пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,7 %);

– площадь пика примеси А не должна превышать трёхкратную площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

– площадь пика каждой из примесей С, Е, G, I не должна превышать двукратную площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 1,5 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг медроксипрогестерона ацетата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96% с концентрацией медроксипрогестерона ацетата 10 мг/мл. Последующие разведения выполняют с помощью воды для БЭТ.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца медроксипрогестерона ацетата*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца медроксипрогестерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 241 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения спирт 96 %.

Содержание медроксипрогестерона ацетата C24H34O4 в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙50∙50∙2∙P∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙2∙50∙50∙(100-W)}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца медроксипрогестерона ацетата; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, мг; |
|  | *P* | − | содержание медроксипрогестерона ацетата в стандартном образце медроксипрогестерона ацетата, %; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %. |

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

\* Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.