**Медроксипрогестерона ацетат, таблетки ФС**

**Медроксипрогестерон, таблетки**

**Medroxyprogesteroni acetatis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат медроксипрогестерона ацетат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества медроксипрогестерона ацетата C24H34O4.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор натрия лаурилсульфата.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 5,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | раствор натрия лаурилсульфата; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат разводят средой растворения до концентрации медроксипрогестерона ацетата около 0,0028 мг/мл.

*Раствор стандартного образца медроксипрогестерона ацетата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 14 мг (точная навеска) стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца медроксипрогестерона ацетата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца медроксипрогестерона ацетата:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) медроксипрогестерона ацетата должен быть не более 1,2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика медроксипрогестерона ацетата должно быть не более 2,0% (6 определений).

Количество медроксипрогестерона ацетата C24H34O4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца медроксипрогестерона ацетата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание медроксипрогестерона ацетата в стандартном образце медроксипрогестерона ацетата, %.; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество медроксипрогестерона ацетата в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) медроксипрогестерона ацетата C24H34O4 от заявленного количества.

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

***Примесь F.***

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

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,2 г медроксипрогестерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, встряхивают с 50 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 ацетат – 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.*

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

***Другие примеси.***

*Подвижная фаза (ПФ*). Тетрагидрофуран—ацетонитрил—вода 100:350:500. Смешивают до однородного раствора и доводят объём раствора водой до 1 л.

*Испытуемый раствор А*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг медроксипрогестерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, встряхивают с 50 мл ПФ в течение 15 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца* *медроксипрогестерона ацетата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца мегестрола ацетата.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца мегестрола ацетата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, 5,0 мл раствора стандартного образца мегестрола ацетата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 241 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*– разрешение (RS)* между пиками медроксипрогестерона ацетата и мегестрола ацетата должно быть не менее 3,3;

– *фактор асимметрии пика (AS)* медроксипрогестерона ацетата должен быть не более 1,3 %.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

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

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

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку препарата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до ожидаемой концентрации медроксипрогестерона ацетата 0,04 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца медроксипрогестерона ацетата и испытуемый раствор.

Содержание медроксипрогестерона ацетата в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца медроксипрогестерона ацетата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание медроксипрогестерона ацетата в стандартном образце медроксипрогестерона ацетата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество медроксипрогестерона ацетата в одной таблетке, мг. |

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца медроксипрогестерона ацетата и испытуемый раствор Б.

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

Содержание медроксипрогестерона ацетата C24H34O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика медроксипрогестерона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца медроксипрогестерона ацетата; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание медроксипрогестерона ацетата в стандартном образце медроксипрогестерона ацетата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество медроксипрогестерона ацетата в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.