**Норэтистерон ФС**

**Норэтистерон**

**Norethisteronum Вводится впервые**

17-Гидрокси-19-нор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он



|  |  |
| --- | --- |
| C20H26O2 |  М.м. 298,42 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % норэтистерона C20H26O2 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне и этаноле, очень мало растворим или практически не растворим 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 норэтистерона.

*2. Качественная реакция.*К 2 мг норэтистерона прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной; должно появиться красно-коричневое окрашивание и желто-зеленая флуоресценция. К полученному раствору прибавляют 10 мл воды; должны появиться желтое окрашивание и образоваться желто-коричневый осадок.

**Удельное вращение.** От –32,0 до –37,0 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в ацетоне, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 40:60.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 5,0 мг стандартного образца норэтистерона для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D, Е, F, G и Н), растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 17-Гидрокси-19-нор-17α-прегна-4,6-диен-20-ин-3-он, CAS 31528-46-8;

примесь В: 19-Норандрост-4-ен-3,17-дион, CAS 734-32-7;

примесь С: 17-Гидрокси-19-нор-17α-прегн-5-ен-20-ин-3-он, CAS 22933-71-7;

примесь D: 17-Гидрокси-19-нор-17α-прегн-5(10)-ен-20-ин-3-он, CAS 68-23-5;

примесь Е: 3-Этинил-19-нор-17α-прегна-3,5-диен-20-ин-17-ол, CAS 79727-03-0;

примесь F: 3-Этокси-19-нор-17α-прегна-3,5-диен-20-ин-17-ол, CAS 96487-85-3;

примесь G: 17-Гидрокси-19-норпрегн-4-ен-20-ин-3-он, CAS 38673-36-8;

примесь Н: 6β,17-Дигидрокси-19-нор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он, CAS 51724-44-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 и 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 63 | 37 |
| 20–25 | 63 → 20 | 37 → 80 |
| 25–35 | 20 | 80 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, D, Е, F, G и Н используютсяхроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу норэтистерона для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.*

При 254 нм:норэтистерон – 1 (около 10 мин), примесь Н – около 0,3; примесь А – около 0,8; примесь В – около 0,9; примесь G – около 1,5; примесь Е – около 2,3; примесь F – около 2,4.

При 210 нм: примесь С – около 1,6; примесь D – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы(при 254 нм)*. На хроматограмме раствора для проверки пригодностихроматографической системы:

*– разрешение (R)* между пиками примеси В и норэтистерона должно быть не менее 1,5.

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси А и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси В и А относительно базовой линии должно быть не менее 1,2.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 2,5; примесь Е – 0,7; примесь F – 1,4; примесь Н – 1,7.

*Допустимое содержание примесей* (при 254 нм)*:*

– площади пиков каждой из примесей E, G и H не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площади пиков каждой из примесей A, B и F не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– 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 трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

*Допустимое содержание примесей* (при 210 нм)*:*

– площади пиков каждой из примесей С и D не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

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). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл тетрагидрофурана, прибавляют 10,0 мл серебра нитрата раствора 10 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Электрод следует промывать ацетоном после каждого измерения.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 29,84 мг норэтистерона C20H26O2.

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