**Ципротерона ацетат, таблетки ФС**

**Ципротерон, таблетки**

**Cyproteroni acetatis tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ципротерона ацетата C24H29ClO4.

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

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр испытуемого образца, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ципротерона ацетата.

*Испытуемый образец*. К порошку растёртых таблеток, содержащему 0,1 г ципротерона ацетата, прибавляют 20 мл метиленхлорида, встряхивают и фильтруют через стеклянный фильтр. Полученный фильтрат выпаривают досуха на роторном испарителе при температуре 40 °С.

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

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество ципротерона ацетата, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор натрия лаурилсульфата.* Для таблеток с содержанием ципротерона ацетата менее 0,1 г готовят раствор с концентрацией натрия лаурилсульфата 0,07 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М.

Для таблеток с содержанием ципротерона ацетата 0,1 г и более готовят раствор с концентрацией натрия лаурилсульфата 0,1 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | раствор натрия лаурилсульфата; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации ципротерона ацетата около 0,011 мг/мл.

*Раствор стандартного образца ципротерона ацетата.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца ципротерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца ципротерона ацетата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество ципротерона ацетата, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙10}{A\_{0}∙L∙100∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,9}{A\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | – | оптическая плотность раствора стандартного образца ципротерона ацетата; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца ципротерона ацетата, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание ципротерона ацетата в стандартном образце ципротерона ацетата, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание ципротерона ацетата в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ципротерона ацетата C24H29ClO4.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 40:60.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г ципротерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл смеси вода—ацетонитрил 1:4, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через стеклянный фильтр.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца ципротерона ацетата, 10,0 мг стандартного образца медроксипрогестерона ацетата, растворяют в смеси вода—ацетонитрил 1:4 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

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

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками ципротерона ацетата и медроксипрогестерона ацетата должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей:*

– площадь пика любой примеси не должна превышать 0,5 площади пика ципротерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %)

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 1,5 кратную 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.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг ципротерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл смеси вода—ацетонитрил 1:4, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора тем же растворителем и фильтруют через стеклянный фильтр. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ципротерона ацетата.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца ципротерона ацетата, растворяют в смеси вода—ацетонитрил 1:4 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ципротерона ацетата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора стандартного образца ципротерона ацетата:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика ципротерона ацетата должно быть не более 1,5 % (6 определения).

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ципротерона ацетата, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание ципротерона ацетата C24H29ClO4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика ципротерона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ципротерона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца ципротерона ацетата; |
|  | *а1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ципротерона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ципротерона ацетата в стандартном образце ципротерона ацетата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ципротерона ацетата в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».