**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Мегэстрола ацетат ФС**

**Мегэстрол**

**Megestroli acetas Вводится впервые**

|  |
| --- |
| (6-Метил-3,20-диоксопрегна-4,6-диен-17α-ил)ацетат |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| C24H32O4 | М.м. 384,51 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % мегэстрола ацетата C24H32O4 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**. *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 мегэстрола ацетата.

**Температура плавления.** Около 217 °С (ОФС «Температура плавления»).

**Удельное вращение.** От +14 до +17 в пересчете на сухое вещество (10 % раствор субстанции в метиленхлориде, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Растворитель.* Уксусная кислота разведенная 30 %—вода—ацетонитрил 0,1:20:80.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—вода 7,5:12,5:80.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—тетрагидрофуран—ацетонитрил 20:30:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для идентификации пиков примесей (А).* Растворяют 10 мг стандартного образца мегэстрола ацетата для идентификации пиков (содержит примеси В, С и Е) в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для идентификации пиков примесей (Б)*. Содержимое флакона стандартного образца мегэстрола ацетата для идентификации примеси К растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 10 мг стандартного образца мегэстрола ацетата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, D, G, H, I, J и L) в 1,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А (медроксипрогестерона ацетат): (6α-метил-3,20-диоксопрегн-4-ен-17-ил)ацетат, CAS 71-58-9.

Примесь B (мегэстрол): 17-гидрокси-6-метилпрегна-4,6-диен-3,20-дион, CAS 3562-63-8.

Примесь С (*D*-*гомо* мегэстрола ацетат): 6,17a-диметил-3,17-диоксо-*D*-гомоандроста-4,6-диен-17aα-ил)ацетат.

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

Примесь E: (6-метил-3,20-диоксопрегна-1,4,6-триен-17-ил)ацетат, CAS 982-89-8.

Примесь G: (2β,6-диметил-3,20-диоксопрегна-4,6-диен-17-ил)ацетат, CAS 1259198-59-8.

Примесь H: (2α,6-диметил-3,20-диоксопрегна-4,6-диен-17-ил)ацетат, CAS 907193-65-1.

Примесь I: (2,6-диметил-3,20-диоксопрегна-1,4,6-триен-17-ил)ацетат.

Примесь J: (6-метил-3,20-диоксопрегн-5-ен-17-ил)ацетат, CAS 14994-27-5.

Примесь K: (3,20-диоксопрегн-4-ен-17-ил)ацетат, CAS 302-23-8.

Примесь L (мегэстрола ацетата димер): (2ξ-{[17-(ацетилокси)-3,20-диоксопрегн-4-ен-6ξ-ил]метил}-6-метил-3,20-диоксопрегна-4,6-диен-17-ил)ацетат.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 245 нм (для примеси J –210 нм); |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-16 | 70 | 30 |
| 16-42 | 70→30 | 30→70 |
| 42-49 | 30 | 70 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, растворы для идентификации пиков А и Б, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, D, G, H, I, J и L используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу мегэстрола ацетата для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пиков примесей В, С и Е используются хроматограммы раствора для идентификации пиков примесей (А) и прилагаемая к стандартному образцу мегэстрола ацетата для идентификации пиков. Для идентификации пика примеси К используются хроматограммы раствора для идентификации пиков примесей (Б).

*Относительное время удерживания соединений*. Мегэстрола ацетат – 1 (около 22 мин); примесь В – около 0,75; примесь Е – около 0,8; примесь К – около 0,83; примесь С – около 0,9; примесь D – около 1,11; примесь А – около 1,14; примесь I – около 1,2; примесь G – около 1,3; примесь J – около 1,4; примесь H – около 1,5; примесь L – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси D и примеси А должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,2; примесь D – 0,4; примесь Е – 0,4; примесь I – 0,5; примесь К – 0,2; примесь L – 0,6.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика каждой из примесей D и H не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси J (при 210 нм) не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика каждой из примесей В, С, Е, I, К и L не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме примеси J, не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых 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 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

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

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

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

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

*Раствор стандартного образца мегэстрола ацетата.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца мегэстрола ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствора стандартного образца мегэстрола ацетата и испытуемый раствор.

Содержание мегэстрола ацетата C24H32O4 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика мегэстрола ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мегэстрола ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца мегэстрола ацетата; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мегэстрола ацетата, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | **–** | содержание мегэстрола ацетата в стандартном образце мегэстрола ацетата, %. |

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