**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Ципротерона ацетат ФС**

**Ципротерон**

**Cyproteroni acetas Вводится впервые**

(3,20-Диоксо-6-хлор-1β,2β-дигидро-3'*H*-циклопропа[1,2]прегна-4,6-диен-17-ил)ацетат



|  |  |
| --- | --- |
| C24H29ClO4 | М.м. 416,9 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % ципротерона ацетата C24H29ClO4 в пересчёте сухое вещество.

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

**Растворимость**. Очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в ацетоне, растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле, 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 ципротерона ацетата.

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Циклогексан—этилацетат 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в метиленхлориде и доводят объем раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца ципротерона ацетата.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг стандартного образца ципротерона ацетата, растворяют в метиленхлориде и доводят объем раствора метиленхлоридом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца ципротерона ацетата (10 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 75 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, повторно хроматографируют, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца ципротерона ацетата.

*3.* *Качественная реакция*. К 1 мг субстанции прибавляют 2,0 мл серной кислоты концентрированной, нагревают на водяной бане в течение 2 мин; должно появиться красное окрашивание. Раствор охлаждают до комнатной температуры, аккуратно прибавляют 4,0 мл воды и встряхивают; должно появиться фиолетовое окрашивание.

4. *Качественная реакция*. Прокаливают 30 мг субстанции с 0,3 г натрия карбоната безводного над пламенем горелки в течение 10 мин, полученный остаток охлаждают до комнатной температуры, растворяют в 5 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды; полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От +152 до +157 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в ацетоне, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле 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 ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца ципротерона смеси примесей, содержащего примеси F и I, растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор для идентификации пиков.* Около 2 мг стандартного образца ципротерона ацетата для идентификации пиков, содержащего примеси В, С, Е и G, растворяют в 2,0 мл ацетонитрила.

Примечание

Примесь В: (6-Метокси-3,20-диоксо-1β,2β-дигидро-3'*H*-циклопропа [1,2]прегна-4,6-диен-17-ил)ацетат, PubChem 71315541;

примесь С: [3,20-Диоксо-6-хлор-1α-(хлорметил)прегна-4,6-диен-17-ил]ацетат, CAS 17183-98-1;

примесь Е: (3,6,20-Триоксо-1β,2β-дигидро-3'*H*-циклопропа[1,2]прегна-4-ен-17-ил)ацетат, CAS 17184-05-3;

примесь F: 17-Гидрокси-6-хлор-1β,2β-дигидро-3'*H*-циклопропа[1,2] прегна-4,6-диен-3,20-дион, CAS 2098-66-0;

примесь G: (7α-Гидрокси-3,20-диоксо-6β-хлор-1β,2β-дигидро-3'*H*-циклопропа[1,2]прегна-4-ен-17-ил)ацетат, CAS 23814-84-8;

примесь I: (3,20-Диоксо-6-хлорпрегна-1,4,6-триен-17-ил)ацетат, CAS 13698-49-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный 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 ципротерона ацетата. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ципротерона ацетат – 1 (около 22 мин); примесь Е ˗ около 0,27; примесь G – около 0,3; примесь F – около 0,5; примесь В – около 0,7; примесь I – около 0,9; примесь С – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками ципротерона ацетата и примесью I должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь Е – 0,7; примесь С – 1,8.

*Допустимое содержание примесей:*

– площадь пика примеси F не должна превышать 0,4-кратную площадь пика ципротерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площадь пика примеси Е не должна превышать 0,2-кратную площадь пика ципротерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика каждой из примесей В, С и G не должна превышать 0,15-кратную площадь пика ципротерона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 0,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 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 3). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 80 °С и остаточном давлении 0,7 кПа.

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

**Тяжелые 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 0,58 ЕЭ на 1 мг ципротерона ацетата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % с концентрацией ципротерона ацетата 1 мг/мл.

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

**\*Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

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

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 282 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения метанол.

Содержание ципротерона ацетата C24H29ClO4 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *а* | − | навеска субстанции, г; |
|  | 414 | − | удельный показатель поглощения ципротерона 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.