МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Прогестерон, раствор для внутримышечного введения масляный** |  | **ФС** |
| **Прогестерон, раствор для внутримышечного введения масляный** |  |  |
| **Progesteroni solutio pro injectione intramusculari oleosa** |  | **Взамен ФС 42-2429-95** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат прогестерон, раствор для внутримышечного введения масляный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 93,0 % и не более 107,0 % от заявленного количества прогестерона C21H30O2.

**Описание.** Прозрачная маслянистая жидкость светло-жёлтого цвета.

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

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Плотность.** От 0,945 до 0,965 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Показатель преломления.** От 1,487 до 1,497 (ОФС «Рефрактометрия»).

**Кислотное число.** Не более 2,0 (ОФС «Кислотное число»).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 40 мг прогестерона, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мг стандартного образца прогестерона и 4 мг стандартного образца примеси С прогестерона, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь C: 20*R*-20-гидроксипрегн-4-ен-3-он, CAS 145-15-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 241 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 50 | 50 |
| 20 – 27 | 50 → 20 | 50 → 80 |
| 27 – 45 | 20 | 80 |
| 45 – 46 | 20 → 50 | 80 → 50 |
| 46 – 50  | 50 | 50 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Прогестерон – 1 (около 28 мин); примесь С – около 0,97.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси C и прогестерона должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- 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 более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг прогестерона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытаний 0,5 мл препарата, нагретого до 60 °С, смешивают с 0,5 мл воды для БЭТ. После интенсивного перемешивания центрифугируют смесь при 2300 об/мин в течение 10 мин. После разделения раствора на две фазы, анализируют водную фазу.

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца прогестерона.* Около 4 мг (точная навеска) стандартного образца прогестерона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца прогестерона и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси C и прогестерона и должно быть не менее 1,5.

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

Содержание прогестерона C21H30O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·100·10}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·100·1}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·10}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика прогестерона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика прогестерона на хроматограмме раствора стандартного образца прогестерона; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца прогестерона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание прогестерона в стандартном образце прогестерона, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество прогестерона в препарате, мг/мл. |

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