**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мизопростол** |  | **ФС** |
| **Мизопростол** |  |  |
| **Misoprostolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| *rac*-Метил{7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-[(1*E*,4*RS*)-4-гидрокси-4-метилокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопентил]гептаноат} |
|  |
| C22H38O5 | М.м. 382,53 |

Cодержит не менее 96,5 % и не более 102,0 % мизопростола C22H38O5 в пересчёте на безводное вещество.

**Описание.** От белого до светло-желтого цвета, прозрачная, маслянистая жидкость.

\* Гигроскопична.

**Растворимость.** Растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в ацетонитриле, практически не растворим в воде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 см-1 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца.

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—диоксан—гептан 5:215:780. Полученный раствор обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мизопростола.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца мизопростола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца мизопростола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг стандартного образца мизопростола для проверки пригодности системы (содержит примеси A, B
и C) в 1,0 мл ПФ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А (8-*эпи*-мизопростол ): *rac*-метил{7-[(1*R*,2*S*,3*S*)-3-гидрокси-2-[(1*E*,4*RS*)-4-гидрокси-4-метилокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопентил]гептаноат}, CAS 1788085-78-8.

Примесь В (12-*эпи*-мизопростол): *rac*-метил{7-[(1*R*,2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-[(1*E*,4*RS*)-4-гидрокси-4-метилокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопентил]гептаноат}.

Примесь С (мизопростол A): *rac*-метил{7-[(1*R*,2*R*)-2-[(1*E*,4*RS*)-4-гидрокси-4-метилокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопент-3-ен-1-ил]гептаноат}, CAS 58682-86-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 см, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика мизопростола. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мизопростол – 1 (около 18 мин); примесь C – около 0,2; примесь A – около 0,7; эпимер 1 примеси B – около 0,85; эпимер 2 примеси B – около 0,91.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B
и C используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу мизопростола для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика мизопростола должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиком эпимера 2 примеси B и пиком мизопростола должно быть не менее 1,2.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси C умножают на 0,13.

*Допустимое содержание примесей:*

˗ сумма площадей пиков эпимеров примеси B не должна более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

˗ площадь пика примеси A не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

˗ площадь пика примеси C не должна более чем в 1,5 раза превышать 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 0,10 %);

˗ сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 15 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Диастереомеры.** Содержание эпимера 1 должно быть не менее 45 % и не более 55 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* 2-пропанол—этанол—гептан 20:40:940. Полученный раствор обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 см, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика эпимера 1. |

Хроматографируют испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Эпимер 1 (первый из двух пиков мизопростола) – около 19 мин; эпимер 2 – около 21 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме испытуемого раствора:

˗ *разрешение (RS)* между пиками эпимера 1 и эпимера 2 должно быть не менее 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика эпимера 1 должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание эпимера 1 мизопростола в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙100}{S\_{1}+S\_{2}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эпимера 1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*2 | – | площадь пика эпимера 2 на хроматограмме испытуемого раствора. |

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют около 1,0 мл раствора 10 мг/мл субстанции в метаноле.

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца мизопростола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца мизопростола:

˗ *фактор асимметрии* *пика (AS)* мизопростола должен быть не более 3,7;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика мизопростола должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание мизопростола C22H38O5 в субстанции в процентах в пересчёте на безводное вещество вычисляют (*X*) по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика мизопростола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика мизопростола на хроматограмме раствора стандартного образца мизопростола; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца мизопростола, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание мизопростола в стандартном образце мизопростола, %. |

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке при температуре
–20 °С.

\*Приводится для информации.