

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Мифепристон

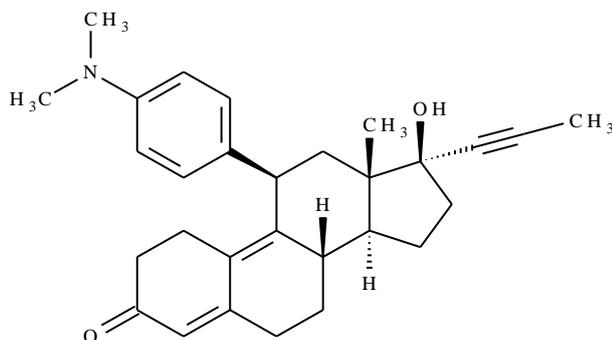
ФС.2.1.0244.22

Мифепристон

Mifepristonium

Взамен ВФС 42-3448-99

17β-Гидрокси-11β-[(4-диметиламино)фенил]-17α-(проп-1-инил)эстра-4,9-диен-3-он



$C_{29}H_{35}NO_2$

М.м. 429,6

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0% мифепристона $C_{29}H_{35}NO_2$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. От светло-жёлтого до жёлтого цвета с зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте 96 %, ацетоне, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 380 нм должен иметь максимумы при 256 нм и 306 нм, и минимум при 276 нм.

Буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 24 мл натрия гидроксида раствора 0,2 М и доводят объём раствора водой до метки.

Срок годности раствора – 1 сутки.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 35 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 25 мл спирта 96 %, 20 мл воды, 10 мл буферного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл спирта 96 %, 10 мл воды, 5 мл буферного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

2. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика мифепристана на хроматограмме раствора стандартного образца мифепристана (раздел «Родственные примеси»).

Температура плавления. От 192 до 196 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Удельное вращение. От +124 до +135 в пересчёте на сухое вещество (2,5 % раствор субстанции в метиленхлориде, ОФС «Поляриметрия»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от действия света.

Подвижная фаза (ПФ). Натрия дигидрофосфата раствор 0,05 М—ацетонитрил 35:65.

Испытуемый раствор. Около 25 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ, тщательно перемешивают и доводят объём полученного раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца мифепристона. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца мифепристона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, встряхивают до растворения навески и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца мифепристона и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия:

Колонка	250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 302 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания пика мифепристона.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца мифепристона и испытуемый раствор.

Время удерживания мифепристона – около 8 мин.

Пригодность хроматографической системы

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

На хроматограмме раствора стандартного образца мифепристона:

– *фактор асимметрии пика (A_s)* мифепристона должен быть не более 1,2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мифепристона должно быть не более 2,5 % (6 введений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мифепристона, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1,5 \cdot 25}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,0075}{S_0 \cdot a_1},$$

где S_1 – площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика мифепристона на хроматограмме раствора стандартного образца мифепристона;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца мифепристона, мг;

P – содержание мифепристона в стандартном образце мифепристона, %.

Допустимое содержание примесей:

– любая примесь – не более 1,5 %;

– сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (не более 0,3 %).

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.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 0,3 г субстанции встряхивают в течение 3 мин с 15 мл воды, фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски в сине-зелёную (индикатор – 1 капля кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 42,96 мг мифепристона $C_{29}H_{35}NO_2$.

Хранение. В защищённом от света месте.