МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гексэстрол** |  | **ФС.2.1.0649** |
| **Гексэстрол** |  |  |
| **Hexestrolum** |  | **Взамен ФС 42-0028-00** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H22O2 | М.м. 270,37 |
| [84-16-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,4′-[(3*R*,4*S*)-Гексан-3,4-диил]дифенол.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % гексэстрола C18H22O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в оливковом масле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл, помещают 10 мг субстанции, растворяют в 10 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 310 нм должен иметь максимум при 280 нм, минимум при 247 нм и плечо в интервале от 283 до 287 нм.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 330 нм должен иметь максимумы при 240 нм и 295 нм и минимум при 270 нм.

*3. Качественная реакция*. Растворяют 2 мг субстанции в 4 мл хлороформа, прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и 0,1 мл формальдегида раствора 35 %; нижний слой должен окраситься в тёмно-красный цвет.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 184 до 187 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Ацетон—гексан—бензол 20:20:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гексэстрола А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,025 г (точная навеска) стандартного образца гексэстрола, растворяют в 10 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гексэстрола Б.* Растворяют 1 мл полученного раствора стандартного образца гексэстрола А растворяют в 9 мл спирта 96 %.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг дифенилметанола, растворяют в растворе стандартного образца гексэстрола А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг), 5 мкл (0,5 мкг), 2,5 мкл (0,25 мкг), 1 мкл (0,1 мкг) раствора стандартного образца гексэстрола Б и 10 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы (по 10 мкг гексэстрола и дифенилметанола). Пластинку с нанесёнными пробами сушат при комнатной температуре в течение 3 мин, помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 2 ч ПФ, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в течение 5 мин. Далее пластинку обрабатывают фосфорномолибденовой кислоты спиртовым раствором 5 %, выдерживают при температуре 100–105 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме растворастандартного образца гексэстрола Б, содержащего 0,1 мкг, должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции гексэстрола.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны обнаруживаться две разделённые зоны адсорбции: зона адсорбции гексэстрола и зона адсорбции дифенилметанола.

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора стандартного образца гексэстрола Б не должно превышать 0,5 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,37 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % с концентрацией 10 мг/мл.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

В колбу, снабжённую обратным холодильником, помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида раствора 12 % (о/о) в безводном пиридине и кипятят в течение 45 мин. Раствор охлаждают через обратный холодильник, прибавляют 25 мл воды, выдерживают в течение 15 мин и титруют при энергичном встряхивании 0,5 Мраствором натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл фенолфталеина раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 Мраствора натрия гидроксида соответствует 67,59 мг гексэстрола C18H22O2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.