**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гестоден** |  | **ФС.2.1.0394** |
| **Гестоден** |  |  |
| **Gestodenum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H26O2 | М.м. 310,43 |
| [60282-87-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

17-Гидрокси-13-этил-18,19-динор-17α-прегна-4,15-диен-20-ин-3-он.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % гестодена C21H26O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца гестодена.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –188 до –198 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси I.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца примеси I в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют3 мг фармакопейного стандартного образца гестодена для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси A, B, C и L, в 0,5 мл ацетонитрила и доводят водой до 1,0 мл.

Примечание

Примесь A (Δ6-гестоден): 17-гидрокси-13-этил-18,19-динор-17α-прегна-4,6,15-триен-20-ин-3-он.

Примесь B (Δ5(10)-гестоден): 17-гидрокси-13-этил-18,19-динор-17α-прегна-5(10),15-диен-20-ин-3-он.

Примесь C (2-изопропанол-гестоден): 17-гидрокси-2α-(2-гидроксипропан-2-ил)-13-этил-18,19-динор-17α-прегна-4,15-диен-20-ин-3-он.

Примесь I (5-метокси-гестоден): 17-гидрокси-5-метокси-13-этил-18,19-динор-5α,17α-прегн-15-ен-20-ин-3-он.

Примесь L (Δ5(6)-гестоден): 17-гидрокси-13-этил-18,19-динор-17α-прегна-5,15-диен-20-ин-3-он.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, cиликагель октилсилильный, эндкепированный, для хроматографии; сферический, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм и 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 62 | 38 |
| 2–20 | 62 → 58 | 38 → 42 |
| 20–24 | 58 → 30 | 42 → 70 |
| 24–32 | 30 | 70 |
| 32–37 | 30 → 62 | 70 → 38 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси I, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гестоден – 1 (около 12,5 мин); примесь A – около 0,9; примесь C – около 1,1; примесь I – около 1,2; примесь L – около 1,46; примесь B – около 1,53.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С и L используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу гестодена для проверки пригодности системы. Для идентификации пика примеси I используется хроматограмма раствора стандартного образца примеси I.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и гестодена должно быть не менее 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 2,2; примесь I – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора при 205 нм:

- площадь пика каждой из примесей I и L не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика гестодена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

На хроматограмме испытуемого раствора при 254 нм:

- площадь пика примеси А не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика гестодена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика гестодена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика гестодена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика гестодена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гестодена.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гестодена, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца гестодена. Детектор спектрофотометрический, 254 нм.

Содержание гестодена C21H26O2 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙10∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙10∙10∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика гестодена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика гестодена на хроматограмме раствора стандартного образца гестодена; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца гестодена, мг; |
|  | $$W$$ | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание гестодена в фармакопейном стандартном образце гестодена, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.

\*Приводится для информации.