МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дидрогестерон** |  | **ФС.2.1.0408** |
| **Дидрогестерон** |  |  |
| **Dydrogesteronum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H28O2 | М.м. 312,45 |
| [152-62-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9β,10α-Прегна-4,6-диен-3,20-дион.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % дидрогестерона C21H28O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 167 до 171 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Удельное вращение. От −469 до –485 в пересчёте на сухое вещество, измеряется при 25 °С (0,5 % раствор субстанции в метиленхлориде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Раствор натрия гидроксида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,84 г натрия гидроксида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствору дают отстояться и используют прозрачную надосадочную жидкость.

*Раствор хлористоводородной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 70 мл воды, прибавляют 2,06 г хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—спирт 96 %—вода 210:250:540.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дидрогестерона примеси А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дидрогестерона примеси А, растворяют в ПФидоводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворе стандартного образца дидрогестерона примеси А и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 30 мл спирта 96 %, прибавляют 1,0 мл раствора натрия гидроксида, нагревают при 85 °С в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора хлористоводородной кислоты, 20 мл ацетонитрила и 2,0 мг фармакопейного стандартного образца дидрогестерона примеси В и доводят объём раствора водой до метки (содержит примеси В и С).

Примечание

Примесь А: 9β,10α-прегна-4,6,8(14)-триен-3,20-дион [23035-53-2].

Примесь В: прегна-4,6-диен-3,20-дион [2640-38-2].

Примесь С: 9β,10α,17α-прегна-4,6-диен-3,20-дион [246038-13-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический; |
| Длина волны | основная – 280 нм;примесь А – 385 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика дидрогестерона. |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца дидрогестерона примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Дидрогестерон – 1 (около 13 мин); примесь А – около 0,9; примесь В – около 1,1; примесь С – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси А и дидрогестерона при 385 нм должно быть не менее 1,1.

На хроматограмме раствора для идентификации пиков:

- *разрешение (Rs)* между пиками дидрогестерона и примеси В должно быть не менее 4,5;

- *разрешение (Rs)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца дидрогестерона примеси А (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1).

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1,0 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 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дидрогестерона*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дидрогестерона и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца дидрогестерона и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дидрогестерона *относительное стандартное отклонение* площади пика дидрогестерона должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание дидрогестерона C21H28O2 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.