МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Левоноргестрел, таблетки** |  | **ФС** |
| **Левоноргестрел, таблетки** |  |  |
| **Levonorgestreli tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат левоноргестрел, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества левоноргестрела C21H28O2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

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

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетон—циклогексан 3:7.

*Испытуемый раствор.* К навеске порошка растертых таблеток, соответствующей 1,5 мг левоноргестрела, прибавляют 5 мл ацетонитрила, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца левоноргестрела.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,5 мг стандартного образца левоноргестрела, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (3 мкг) и раствора стандартного образца левоноргестрела (3 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат в токе воздуха в течение 15 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца левоноргестрела.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество левоноргестрела, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации левоноргестрела около 0,75 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца левоноргестрела.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца левоноргестрела, прибавляют в 5 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, прибавляют 50 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объем пробы |  | 100 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца левоноргестрела и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Левоноргестрел – около 4 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* левоноргестрела должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика левоноргестрела должно быть не более 3,0 % (6 определений);

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

Количество левоноргестрела C21H28O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1000∙5∙5∙F∙P}{S\_{0}∙100∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙L∙20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика левоноргестрела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика левоноргестрела на хроматограмме раствора стандартного образца левоноргестрела; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца левоноргестрела, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание левоноргестрела в стандартном образце левоноргестрела, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество левоноргестрела в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества левоноргестрела C21H28O2.

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

*Растворитель.* Метанол 50 %.

*Подвижная фаза  (ПФ)*. Метанол—ацетонитрил—вода 150:350:500.

*Испытуемый раствор.* К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 0,18 мг левоноргестрела, прибавляют 5 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, перемешивают в течение 15 мин и фильтруют.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мг стандартного образца этинилэстрадиола и 4 мг стандартного образца левоноргестрела, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы |  | 200 мкл; |
| Время хроматографирования |  | двукратное от времени удерживания пика левоноргестрела. |

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

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками этинилэстрадиола и левоноргестрела должно быть не менее 12,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрация левоноргестрела около 0,015 мг/мл, прибавляют ПФ в объёме, соответствующем около 50 % от объёма мерной колбы, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин.

Содержание левоноргестрела C21H28O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P∙5}{S\_{0}∙L·100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙L·2000} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика левоноргестрела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика левоноргестрела на хроматограмме раствора стандартного образца левоноргестрела; |
|  | *V*1 | **–** | объём мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца левоноргестрела, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание левоноргестрела в стандартном образце левоноргестрела, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество левоноргестрела в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—вода 150:350:450.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 3 мг левоноргестрела, прибавляют 100 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин.

*Раствор стандартного образца левоноргестрела.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца левоноргестрела, прибавляют 5 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, прибавляют 25 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца левоноргестрела и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Левоноргестрел – около 9 мин.

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

*-* *фактор асимметрии* *пика (AS)* левоноргестрела должен быть не более 1,5;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика левоноргестрела должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

Содержание левоноргестрела C21H28O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5∙200}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика левоноргестрела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика левоноргестрела на хроматограмме раствора стандартного образца левоноргестрела; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца левоноргестрела, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание левоноргестрела в стандартном образце левоноргестрела, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество левоноргестрела в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».