МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Левоноргестрел+Этинилэстрадиол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Левоноргестрел+Этинилэстрадиол, таблетки** |  |  |
| **Levonorgestrelum+Ethinylestradiolum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат левоноргестрел+этинилэстрадиол, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества левоноргестрела C21H28O2.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этинилэстрадиола C20H24O2.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков левоноргестрела и этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | Раствор полисорбата 80; |
| Объем среды растворения | 500 мл; |
| Скорость вращения | 75 об/мин; |
| Время растворения | 60 мин. |

*Раствор полисорбата 80.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г полисорбата 80, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 1 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой 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 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов левоноргестрела и этинилэстрадиола в среде растворения в концентрациях, соответствующих ожидаемым концентрациям левоноргестрела и этинилэстрадиола в испытуемом растворе.

Примечание. Для улучшения растворения стандартных образцов левоноргестрела и этинилэстрадиола возможно использование спирта 96 %, объём которого не должен превышать 2 % от общего конечного объёма стандартного раствора.

*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 (левоноргестрел);флуориметрический, длина волны возбуждения – 285 нм; длина волны излучения – 310 нм (этинилэстрадиол); |
| Объем пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 10 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Левоноргестрел – 1 (около 5 мин); этинилэстрадиол – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика этинилэстрадиола должно быть не более 3,0 % (6 введений).

Количество левоноргестрела C21H28O2 и этинилэстрадиола C20H24O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙500∙P}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика левоноргестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика левоноргестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца левоноргестрела или этинилэстрадиола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание левоноргестрела или этинилэстрадиола в стандартном образце левоноргестрела или этинилэстрадиола, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество левоноргестрела или этинилэстрадиола в одной таблетке, мг. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 60 % (*Q*) от заявленного количества левоноргестрела C21H28O2.

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 60 % (*Q*) от заявленного количества этинилэстрадиола C20H24O2.

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

*Раствор уксусной кислоты*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 г уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворитель.* Смешивают 25,3 г ацетонитрила, 9,5 г метанола и 22,5 г воды.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Смешивают 113 г ацетонитрила, 205 г метанола и 596 г воды. К полученному раствору прибавляют 1,0 мл раствора уксусной кислоты.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Смешивают 496 г ацетонитрила, 205 г метанола и 111 г воды. К полученному раствору прибавляют 1,0 мл раствора уксусной кислоты.

*Подвижная фаза (ПФ)*. ПФА—ПФА 800:200.

*Испытуемый раствор.* Отбирают количество таблеток таким образом, чтобы оно соответствовало не менее 0,3 мг и не более 0,6 мг этинилэстрадиола и не менее 0,75 мг и не более 1,5 мг левоноргестрела. Помещают таблетки в колбу с закрывающейся пробкой прибавляют 5,0 мл растворителя, выдерживают при температуре 40 °С и постоянном взбалтывании в течение 15 мин, помещают в ультразвуковую баню на 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют в течение 15 мин и фильтруют.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов левоноргестрела, этинилэстрадиола и примеси B этинилэстрадиола в растворителе в концентрациях, соответствующих 1 % от ожидаемого содержания левоноргестрела (для стандартного образца левоноргестрела) и этинилэстрадиола (для стандартных образцов этинилэстрадиола и примеси B этинилэстрадиола) в испытуемом растворе.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 300 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 0,5 мл/мин; |
| Детектор 1 А |  | спектрофотометрический, 220 нм; (этинилэстрадиол) |
| Детектор 1 Б |  | спектрофотометрический, 242 нм (левоноргестрел); |
| Детектор 2 А |  | флуориметрический, длина волны возбуждения – 280 нм; длина волны излучения – 310 нм (этинилэстрадиол) |
| Детектор 2 Б |  | флуориметрический, длина волны возбуждения – 263 нм; длина волны излучения – 344 нм (примесь B этинилэстрадиола); |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 60 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Относительные времена удерживания (RRT) приведены в таблицах 1 и 2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме для проверки чувствительности хроматографической системы:

*-* *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика левоноргестрела должно быть не менее 10 (детектор 1 Б);

*-* *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика этинилэстрадиола должно быть не менее 10 (детектор 2 А) и не менее 3 (детектор 1 А);

*-* *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси В этинилэстрадиола должно быть не менее 10 (детектор 2 Б).

На хроматограмме стандартного раствора:

*-* *разрешение (RS)* между пиками примеси B этинилэстрадиола и этинилэстрадиола должно быть не менее 3,5 (детектор 2 А и 2 Б);

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика левоноргестрела должно быть не более 2,5 % (6 введений) (детектор 1 Б);

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика этинилэстрадиола должно быть не более 2,5 % (6 введений) (детектор 2 А);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси B этинилэстрадиола должно быть не более 2,5 % (6 введений) (детектор 2 Б).

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты. Поправочные коэффициенты приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Характеристика родственных примесей этинилэстрадиола

| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | Индекс | RRT | Детектор | Поправочный коэффициент |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 6α-OH-этинилэстрадиол (Примесь E) | 19-Нор-17α-прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,6α,17-триол | CAS 27521-34-2 | Около 0,18 | 2А | 1,3 |
| 6β-OH-этинилэстрадиол (Примесь F) | 19-Нор-17α-прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,6β,17-триол | CAS 56324-28-8 | Около 0,21 | 2А | 1,7 |
| 6-кето-этинилэстрадиол (Примесь G) | 3,17-Дигидрокси-19-нор-17α-прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-6-он | CAS 38002-18-5 | Около 0,35 | 1А | 0,47 |
| Неизвестная структура | – | – | Около 0,47 | 1А | 1,3 |
| Δ9(11)-этинилэстрадиол (Примесь B) | 19-Нор-17α-прегна-1,3,5(10),9(11)-тетраен-20-ин-3,17-диол | CAS 1231-96-5 | Около 0,86 | 2Б | 1,0 |
| Неизвестная структура | – | – | Около 0,90 | 1А | 1,0 |
| Δ6-этинилэстрадиол (Примесь I) | 19-Нор-17α-прегна-1,3,5(10),6-тетраен-20-ин-3,17-диол | CAS 67703-68-8 | Около 0,96 | 1А | 0,39 |
| Этинилэстрадиол | – | – | 1 | 1А и 2А | – |
| 1-метил-этинилэстрадиол (Примесь J) | 1-Метил-19-нор-17α-прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,17-диол | CAS 15071-66-6 | Около 1,20 | 1А и 2А | – |
| 17β-этинилэстрадиол (Примесь A) | 19-Норпрегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,17-диол | CAS 4717-38-8 | Около 1,24 | 1А и 2А | – |
| \*Любая другая примесь | – | – | – | 1А и 2А | 1,0 |

\*Для пиков с одним временем удерживания при использовании разных детекторов в расчете используется большее значение их площади.

Примеси J и A этинилэстрадиола являются технологическими примесями фармацевтической субстанции этинилэстрадиол и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчёте допустимого содержания примесей не используются.

Таблица 2. Характеристика родственных примесей левоноргестрела

| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | Индекс | RRT | Детектор | Поправочный коэффициент |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 6β-OH-левоноргестрел (Примесь H) | 6β,17-Дигидрокси-18a-гомо-19-нор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он | CAS 55555-97-0 | Около 0,26 | 1Б | 1,3 |
| 6-кето-левоноргестрел (Примесь J) | 17-Гидрокси-18a-гомо-19-нор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3,6-дион | CAS 1175109-63-3 | Около 0,42 | 1Б | 1,0 |
| Норэтистерон (Примесь U) | 17-Гидрокси-19-нор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он | CAS 68-22-4 | Около 0,62 | 1Б | – |
| Δ6,Δ8(14)-левоноргестрел | 17-Гидрокси-18a-гомо-19-нор-17α-прегна-4,6,8(14)-триен-20-ин-3-он | – | Около 0,68 | 1Б | – |
| Δ8(14)-левоноргестрела (Примесь A) | 17-Гидрокси-18a-гомо-19-нор-17α-прегна-4,8(14)-диен-20-ин-3-он | CAS 1260525-53-8 | Около 0,78 | 1Б | – |
| 18-метиландролон (Примесь K) | 17β-Гидрокси-18a-гомоэстр-4-ен-3-он | CAS 793-55-5 | Около 0,88 | 1Б | – |
| Δ6-левоноргестрел (Примесь M) | 17-Гидрокси-18a-гомо-19-нор-17α-прегна-4,6-диен-20-ин-3-он | CAS 51087-61-7 | Около 0,91 | 1Б | – |
| Левоноргестрел | – | – | 1 | 1Б | – |
| Любая другая примесь | – | – | – | 1Б | 1,0 |

Примеси U, Δ6,Δ8(14)-левоноргестрел, A, K и M левоноргестрела являются технологическими примесями фармацевтической субстанции левоноргестрел и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчёте допустимого содержания примесей не используются.

Содержание примеси B этинилэстрадиола в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙5∙P}{S\_{0}∙N∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси B этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси Bэтинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *N* | − | количество таблеток, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца примеси B этинилэстрадиола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество этинилэстрадиола в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси B этинилэстрадиола в стандартном образце примеси B этинилэстрадиола, %. |

Содержание любой другой примеси этинилэстрадиола в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙5∙P}{S\_{0}∙N∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь любой другой примеси этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *N* | − | количество таблеток, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца этинилэстрадиола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество этинилэстрадиола в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание этинилэстрадиола в стандартном образце этинилэстрадиола, %. |

Содержание любой примеси левоноргестрела в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙5∙P}{S\_{0}∙N∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси левоноргестрела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика левоноргестрелана хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *N* | − | количество таблеток, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца левоноргестрела в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество левоноргестрела в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание левоноргестрела в стандартном образце левоноргестрела, %. |

*Допустимое содержание примесей этинилэстрадиола:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| - 6α-OH-этинилэстрадиол (Примесь E) | – | не более 0,8 %; |
| - 6β-OH-этинилэстрадиол (Примесь F) | – | не более 0,8 %; |
| - 6-кето-этинилэстрадиол (Примесь G) | – | не более 1,5 %; |
| - Δ9,11-этинилэстрадиол (Примесь B) | – | не более 1,2 %; |
| - любая другая примесь | – | не более 1,0 %; |
| - сумма примесей | – | не более 5,0 %. |

*Допустимое содержание примесей левоноргестрела:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| - любая примесь | – | не более 0,5 %; |
| - сумма примесей | – | не более 1,0 %. |

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают одну таблетку, прибавляют 7 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане до полного диспергирования таблетки, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки перемешивают и центрифугируют.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов левоноргестрела и этинилэстрадиола в ПФ в концентрациях, соответствующих ожидаемым концентрациям левоноргестрела и этинилэстрадиола в испытуемом растворе.

Содержание левоноргестрела C21H28O2 и этинилэстрадиола C20H24O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙10∙P}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика левоноргестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика левоноргестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца левоноргестрела или этинилэстрадиола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание левоноргестрела или этинилэстрадиола в стандартном образце левоноргестрела или этинилэстрадиола, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество левоноргестрела или этинилэстрадиола 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*. Количество таблеток, соответствующее 3 мг левоноргестрела помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объём раствора ПФ до метки, выдерживают на ультразвуковой бане до полного диспергирования таблеток, перемешивают на магнитной мешалке в течение 20 мин и центрифугируют.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов левоноргестрела и этинилэстрадиола в ПФ в концентрациях, соответствующих ожидаемым концентрациям левоноргестрела и этинилэстрадиола в испытуемом растворе.

*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 | 20 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Левоноргестрел – 1 (около 8 мин); этинилэстрадиол – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками этинилэстрадиола и левоноргестрела должно быть не менее 2,5;

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

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика этинилэстрадиола должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание левоноргестрела C21H28O2 и этинилэстрадиола C20H24O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙200∙P}{S\_{0}∙N∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика левоноргестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика левоноргестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *N* | **–** | количество таблеток, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца левоноргестрела или этинилэстрадиола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание левоноргестрела или этинилэстрадиола в стандартном образце левоноргестрела или этинилэстрадиола, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество левоноргестрела или этинилэстрадиола в одной таблетке, мг. |

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