МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диеногест+Этинилэстрадиол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Диеногест+Этинилэстрадиол, таблетки** |  |  |
| **Dienogestum+Ethinylestradiolum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диеногест+этинилэстрадиол, таблетки (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 диеногеста C20H25NO2;

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

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика диеногеста на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Вода; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол 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 диеногеста около 2 мкг/мл и этинилэстрадиола около 0,03 мкг/мл. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца диеногеста*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца диеногеста, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца диеногеста, 1,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 40 мл среды растворения и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °С |
| Скорость потока |  | 0,8 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 305 нм (диеногест);флуориметрический, длина волны возбуждения – 280 нм; длина волны эмиссии – 310 нм (этинилэстрадиол); |
| Объём пробы |  | 100 мкл. |
| Время хроматографирования |  | 2,5-кратное от времени удерживания пика диеногеста. |

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Диеногест – 1 (около 2,9 мин); этинилэстрадиол – около 2,07.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* этинилэстрадиола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- фактор асимметрии пика (AS)* диеногеста должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

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

Количество диеногеста C20H25NO2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1000∙F∙5∙1·5∙P}{S\_{0}∙4∙50∙25∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙10∙L},$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1000∙5∙5∙1·5∙F∙P}{S\_{0}∙4∙100∙100∙25∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙400∙L},$$

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества диеногеста C20H25NO2.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества этинилэстрадиола C20H24O2.

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

Все растворы хранят в защищённом от света месте и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Трифторуксусная кислота—метанол—ацетонитрил—вода 2,5:150:300:550.

*Растворитель А.* Метанол—ацетонитрил—вода 15:30:55.

*Растворитель Б*. Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг диеногеста и 0,15 мг этинилэстрадиола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют в течение 10 мин при 10 000 об/мин.

*Раствор стандартного образца диеногеста*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца диеногеста, растворяют в растворителе Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола, растворяют в растворителе Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца диеногеста и 1,5 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем Б до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси В этинилэстрадиола, растворяют в растворителе Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки.

Примечание

Примесь А диеногеста: (11,17-дигидрокси-3-оксоэстра-4,9-диен-17α-ил)ацетонитрил; CAS 86153-39-1 (11β).

Примесь К диеногеста: (17-гидрокси-11-гидроперокси-3-оксоэстра-4,9-диен-17α-ил)ацетонитрил; CAS 106111-43-7.

Примесь В этинилэстрадиола: 19-нор-17α-прегна-1,3,5(10),9(11)-тетраен-20-ин-3,17-диол; CAS 1231-96-5.

Примесь E этинилэстрадиола: 19-нор-17α-прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,6α,17-триол; CAS 27521-34-2.

Примесь F этинилэстрадиола: 19-нор-17α-прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,6β,17-триол; CAS 56324-28-8.

Примесь G этинилэстрадиола: 3,17-дигидрокси-19-нор-17α-прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-6-он; CAS 38002-18-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 20 °С |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор 1 А |  | спектрофотометрический, 310 нм (примеси диеногеста); |
| Детектор 1 Б |  | спектрофотометрический, 220 нм (примесь G этинилэстрадиола); |
| Детектор 2 |  | флуориметрический, длина волны возбуждения – 228 нм; длина волны эмиссии – 312 нм (другие примеси этинилэстрадиола); |
| Объем пробы |  | 250 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 60 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений*

1. Диеногест – 1; примесь А диеногеста – около 0,37; примесь К диеногеста – около 0,43;

2. Этинилэстрадиол – 1; примесь Е этинилэстрадиола – около 0,19; примесь F этинилэстрадиола – около 0,22; примесь G этинилэстрадиола – около 0,35; примесь В этинилэстрадиола – около 0,86.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

*-* *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика диеногеста должно быть не менее 10;

*-* *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика этинилэстрадиола должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В этинилэстрадиола и этинилэстрадиола должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* диеногеста должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* этинилэстрадиола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика диеногеста должно быть не более 10,0 % (6 введений);

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика этинилэстрадиола должно быть не более 10,0 % (6 введений);

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

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А диеногеста – 0,64; примесь К диеногеста – 0,85; примесь G этинилэстрадиола – 0,40; примесь Е этинилэстрадиола – 0,90; примесь F этинилэстрадиола – 1,49; примесь В этинилэстрадиола – 5,96.

Содержание каждой из примесей диеногеста в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙10∙5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙500∙L},$$

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

Содержание каждой из примесей этинилэстрадиола в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙5∙1,5∙5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙25∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,00006}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

*Допустимое содержание примесей этинилэстрадиола:*

- примесь В – не более 1,0 %;

- примесь G – не более 1,0 %;

- примесь Е – не более 0,5 %;

- примесь F – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

*Допустимое содержание примесей диеногеста:*

- примесь А – не более 1,0 %;

- примесь К – не более 1,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых 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.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают одну таблетку, доводят объём раствора ПФ до метки, выдерживают в течение 30 мин на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют в течение 10 мин при 10 000 об/мин. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до ожидаемой концентрации диеногеста около 0,4 мг/мл и этинилэстрадиола около 6 мкг/мл.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

Содержание диеногеста C20H25NO2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙10∙F·P}{S\_{0}∙25∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P}{S\_{0}∙25∙L},$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙5∙1,5∙F·P}{S\_{0}∙25∙25∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P·0,0012}{S\_{0}∙L},$$

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

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 2 мг диеногеста и около 0,03 мг этинилэстрадиола, доводят объём раствора ПФ до метки, выдерживают в течение 30 мин на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют в течение 10 мин при 10 000 об/мин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4,0 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 8 мин. |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В этинилэстрадиола и этинилэстрадиола должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* диеногеста должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* этинилэстрадиола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

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

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

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

Содержание диеногеста C20H25NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L},$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙5∙1,5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙25∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,0012}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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