МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дроспиренон+Этинилэстрадиол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Дроспиренон+Этинилэстрадиол, таблетки** |  |  |
| **Drospirenonum+Ethinylestradiolum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дроспиренон+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 дроспиренона C24H30O3.

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

2. *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пиков дроспиренона и этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | Вода; |
| Объем среды растворения | 900 мл; |
| Скорость вращения | 50 об/мин; |
| Время растворения | 30 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 430:570.

*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.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 11 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрардиола, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дроспиренона*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца дроспиренона, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 100×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор 1 |  | спектрофотометрический, 270 нм (дроспиренон); |
| Детектор 2 |  | флуориметрический, длина волны возбуждения – 228 нм; длина волны излучения – 312 нм (этинилэстрадиол); |
| Объём пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 7 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*. Этинилэстрадиол – около 3,5 мин; дроспиренон – около 4,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

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

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* этинилэстрадиола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5 (детектор 2);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дроспиренона должно быть не более 5,0 % (6 введений) (детектор 1);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика этинилэстрадиола должно быть не более 5,0 % (6 введений) (детектор 2);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику дроспиренона, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок (детектор 1);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику этинилэстрадиола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок (детектор 2);

Количество дроспиренона C24H30O3 и этинилэстрадиола C20H24O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙900∙P}{S\_{0}∙L},$$

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества дроспиренона C24H30O3.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества этинилэстрадиола C20H24O2.

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

***1. Примеси дроспиренона***

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 350:650.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг дроспиренона, прибавляют около 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин при температуре 25 ºС, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца дроспиренона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца дроспиренона, прибавляют 25 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 3 мг стандартного образца примеси Е дросперинона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 30 мг стандартного образца дросперинона, прибавляют 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца дроспиренона и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А этинилэстрадиола: 19-норпрегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,17-диол, CAS 4717-38-8.

Примесь С этинилэстрадиола: 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он, CAS 53-16-7.

Примесь D этинилэстрадиола: эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол, CAS 50-28-2.

Примесь E дроспиренона: 3-оксо-6α,7α,15α,16α-тетрагидро-3′*H*,3′′*H*-дициклопропа-[6,7:15,16]прегн-4-ен-21,17-карболактон, CAS 90457-65-1.

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

Примесь I этинилэстрадиола: 19-нор-17α-прегна-1,3,5(10),6-тетраен-20-ин-3,17-диол, CAS 67703-68-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, cиликагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Детектор 1 |  | спектрофотометрический, 195 нм;  |
| Детектор 2 |  | спектрофотометрический 245 нм; |
| Объем пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 100 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца дезогестрела и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*

Детектор 1. Дроспиренон – 1 (около 23 мин); примесь G этинилэстрадиола – около 0,22; примесь D этинилэстрадиола – около 0,48; примесь I этинилэстрадиола – около 0,62; примесь С этинилэстрадиола – около 0,75; примесь А этинилэстрадиола – около 1,04.

Детектор 2. Дроспиренон – 1 (около 23 мин); примесь I этинилэстрадиола – около 0,62; примесь E дроспиренона – около 1,22.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дроспиренона должно быть не менее 5 (245 нм).

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси Е дроспиренона и дроспиренона должно быть не менее 3,0 (245 нм).

На хроматограмме раствора стандартного образца дроспиренона:

**-** *фактор асимметрии* *пика (AS)* дроспиренона должен быть не менее 0,8 и не более 1,5 (195 нм и 245 нм);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дроспиренона должно быть не более 2,5 % (6 введений) (195 нм и 245 нм);

**-** *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику дроспиренона, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L},$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь E дроспиренона – не более 1,0 %;

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

- сумма примесей дроспиренона – не более 2,0 %.

Не учитывают пики примесей этинилэстрадиола и пики примесей дросперинона, площадь которых менее площади пика дроспиренона на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

***2. Примеси этинилэстрадиола***

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—вода 150:220:630.

*Растворитель 1.* Вода—метанол 15:85.

*Растворитель 2.* Метанол—вода 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,6 мг этинилэстрадиола, прибавляют около 15 мл растворителя 1, встряхивают до гомогенизации, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют со скоростью 4000 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем 2 до метки.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола, прибавляют около 15 мл растворителя 1, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры 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 2 до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B этинилэстрадиола, растворяют в растворителе 1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси G этинилэстрадиола, растворяют в растворителе 1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем 2 до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола, 10 мл раствора стандартного образца примеси G этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем 2 до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 12 мг стандартного образца этинилэстрадиола, растворяют в растворителе 1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 0,2 мл раствора стандартного образца примеси В этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем 2 до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем 2 до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А этинилэстрадиола: 19-норпрегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,17-диол, CAS 4717-38-8.

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

Примесь С этинилэстрадиола: 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он, CAS 53-16-7.

Примесь D этинилэстрадиола: эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол, CAS 50-28-2.

Примесь Е этинилэстралиола: 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.

Примесь I этинилэстрадиола: 19-нор-17α-прегна-1,3,5(10),6-тетраен-20-ин-3,17-диол, CAS 67703-68-8.

Примесь A этинилэстрадиола является технологической примесью фармацевтической субстанции этинилэстрадиол и к продуктам его деструкции не относится. Она приводится для информации и в расчёте допустимого содержания примесей не используется.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, cиликагель бутилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 45 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор 1 А |  | спектрофотометрический, 200 нм (примесь С этинилэстрадиола);  |
| Детектор 1 Б |  | спектрофотометрический 220 нм (примеси G и I этинилэстрадиола); |
| Детектор 2 |  | флуориметрический, длина волны возбуждения – 285 нм; длина волны излучения – 310 нм (другие примеси этинилэстрадиола); |
| Объём пробы |  | 200 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 150 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Этинилэстрадиол – 1 (около 41 мин); примесь Е этинилэстрадиола – около 0,2; примесь F этинилэстрадиола – около 0,25; примесь G этинилэстрадиола – около 0,34; примесь D этинилэстрадиола – около 0,75; примесь I этинилэстрадиола – около 0,82; примесь B этинилэстрадиола – около 0,85; примесь С этинилэстрадиола – около 0,88; примесь А этинилэстрадиола – около 1,44.

Примечание

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика этинилэстрадиола должно быть не менее 5 (детекторы 1А, 1Б и 2).

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

На хроматограмме стандартного раствора:

*-фактор асимметрии* пика *(AS)* этинилэстрадиола должен быть не менее 0,8 и не более 2,0 (детектор 2);

*- относительное стандартное отклонение* площади пика примеси G этинилэстрадиола 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);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику этинилэстрадиола должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок (детекторы 1А, 1Б и 2).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей, площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А этинилэстрадиола – 1,10; примесь В этинилэстрадиола – 11,40; примесь Е этинилэстрадиола – 1,33; примесь F этинилэстрадиола – 1,44; примесь I этинилэстрадиола – 0,34.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙20∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙100∙4∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙2000∙L},$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙4∙50∙20∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙2000∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси 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. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь B этинилэстрадиола – не более 1,0 %;

- примесь G этинилэстрадиола – не более 1,0 %;

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

- сумма примесей этинилэстрадиола – не более 3,0 %.

Не учитывают пики примесей, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 таблетку, прибавляют 10 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин при температуре 20 ºС, периодически встряхивая, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1 таблетку, прибавляют 3 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин при температуре 20 ºС, периодически встряхивая, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин.

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

Хроматографируют стандартный раствора и испытуемые растворы А и Б.

Содержание дроспиренона C24H30O3 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙20∙10∙P∙G}{S\_{0}∙L}=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙200∙P∙G}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дроспиренона на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дроспиренона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца дроспиренона в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание дроспиренона в стандартном образце дроспиренона, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дроспиренона в одной таблетке, мг. |

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца этинилэстрадиола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание этинилэстрадиола в стандартном образце этинилэстрадиола, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество 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).* Ацетонитрил—вода 350:650.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску растёртых таблеток, соответствующую около 3 мг дроспиренона, прибавляют 10 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин при температуре 20 ºС, периодически встряхивая, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску растёртых таблеток, соответствующую около 0,4 мг этинилэстрадиола, прибавляют 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин при температуре 20 ºС, периодически встряхивая, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола, прибавляют около 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца дроспиренона, прибавляют около 25 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор 1 |  | спектрофотометрический, 270 нм (дроспиренон); |
| Детектор 2 |  | спектрофотометрический, 200 нм (этинилэстрадиол); |
| Объём пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 25 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемые растворы А и Б.

*Время удерживания соединений.* Этинилэстрадиол – около 7,5 мин; дроспиренон – около 10,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками этинилэстрадиола и дроспиренона должно быть не менее 3 (детектор 2);

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* этинилэстрадиола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5 (детектор 2);

*- относительное стандартное отклонение* площади пика дроспиренона должно быть не более 2,0 % (6 введений) (детектор 1);

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

Содержание дроспиренона C24H30O3 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙L},$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙50∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *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».