МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дезогестрел, таблетки** |  | **ФС** |
| **Дезогестрел, таблетки** |  |  |
| **Desogestreli tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дезогестрела C22H30O.

**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 дезогестрела на хроматограмме раствора стандартного образца дезогестрела (раздел «Количественное определение»).

*2.* *Спектрофотометрия*. Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика дезогестрела на хроматограмме раствора стандартного образца дезогестрела (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3 г натрия лаурилсульфата, прибавляют 800 мл воды, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 50:950.

*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 дезогестрела около 0,15 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца дезогестрела.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца дезогестрела, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры 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 метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,5  мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 200 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика дезогестрела. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дезогестрела и испытуемый раствор.

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

**-** *фактор асимметрии* *пика (AS)* дезогестрела должен быть не более 2,0;

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

**-***эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику дезогестрела, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Количество дезогестрела C22H30O, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙500∙1∙5}{S\_{0}∙L∙50∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{1}∙L∙200},$$

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества дезогестрела C22H30O.

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 30:70.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 3 мг дезогестрела, помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 4,0 мл растворителя, встряхивают, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют.

*Раствор стандартного образца дезогестрела.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дезогестрела, прибавляют 5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца дезогестрела и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 13-этил-11-метилиден-18,19-динор-5α,17α-прегн-3-ен-20-ин-17-ол, CAS 201360-82-9.

Примесь C: 13-этил-11-метилиденегон-4-ен-17-он, CAS 54024-21-4.

Примесь D: 13-этил-17-гидрокси-11-метилиден-18,19-динор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он, CAS 54048-10-1.

Примесь E: 13-этил-11-метилиден-18,19-динор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3β,17-диол, CAS 70805-85-5.

Примеси A и C являются технологическими примесями фармацевтической субстанции дезогестрел и не относятся к продуктам её деструкции. Они приводятся для информации и не включаются в расчёт содержания примесей.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель диизобутилоктадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 50 °C; |
| Температура образца |  | 20 ºC; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы |  | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 37 → 27 | 63 → 73 |
| 15–40 | 27 | 73 |
| 40–45 | 27 → 10 | 73 → 90 |
| 45–50 | 10 → 0 | 90 → 100 |
| 50–65 | 0 | 100 |
| 65–67 | 0 → 10 | 100 → 90 |
| 67–70 | 10 → 37 | 90 → 63 |
| 70–75 | 37 | 63 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дезогестрел – 1; примесь E – около 0,17; примесь D – около 0,21; примесь A – около 0,96; примесь C – около 1,05.

*\*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца дезогестрела:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* дезогестрела должен быть не более 2,0;

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 1,49; примесь E – 0,88.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙625} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь E – не более 1,0 %;

- примесь D – не более 2,0 %;

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

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,08 %.

**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*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают одну таблетку, прибавляют 1 мл воды, перемешивают в течение 5 мин, прибавляют 6 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации дезогестрела около 7,5 мкг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца дезогестрела и испытуемый раствор.

Содержание дезогестрела C22H30O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,75 мг дезогестрела, прибавляют 10 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют.

*Раствор стандартного образца дезогестрела.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца дезогестрела, прибавляют 5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 25 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры 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 растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объём пробы |  | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 30 | 70 |
| 2–5 | 30 → 20 | 70 → 80 |
| 5–18 | 20 → 10 | 80 → 90 |
| 18–20 | 10 → 30 | 90 → 70 |
| 20–22 | 30 | 70 |

Хроматографируют раствор стандартного образца дезогестрела и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* дезогестрела должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание дезогестрела C22H30O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.