МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дезогестрел+Этинилэстрадиол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Дезогестрел+Этинилэстрадиол, таблетки** |  |  |
| **Desogestrelum+Ethinylestradiolum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дезогестрел+этинилэстрадиол, таблетки (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 дезогестрела C22H30O.

- 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 дезогестрела и этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество дезогестрела и этинилэстрадиола, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*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 3,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и центрифугируют при 2000 об/мин в течение 5 мин.

*Раствор стандартного образца дезогестрела.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца дезогестрела, прибавляют 65 мл метанола, 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 средой растворения до метки.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола, прибавляют 65 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Стандартный раствор.* В подходящую мерную колбу помещают объёмы раствора стандартного образца дезогестрела и раствора стандартного образца этинилэстрадиола, необходимые для получения раствора с концентрациями дезогестрела и этинилэстрадиола, соответствующими ожидаемым концентрациям дезогестрела и этинилэстрадиола в испытуемом растворе, и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений*. Дезогестрел – 1 (около 14 мин); этинилэстрадиол – около 0,15.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

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

*- относительное стандартное отклонение* площадей пиков дезогестрела и этинилэстрадиола должно быть не более 3,0 % (6 введений).

Количество дезогестрела C22H30O и этинилэстрадиола C20H24O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дезогестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дезогестрела или этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация дезогестрела или этинилэстрадиола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в соответствующем стандартном образце, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дезогестрела или 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»).

***1. Примеси дезогестрела***

*Подвижная фаза (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 30:70.

*Испытуемый раствор.* В центрифужную пробирку помещают точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 3 мг дезогестрела, прибавляют 4,0 мл растворителя, встряхивают до гомогенизации, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, центрифугируют и, при необходимости, фильтруют.

*Раствор стандартного образца дезогестрела.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дезогестрела, прибавляют 5 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане 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 10 мл помещают 0,9 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, cиликагель диизобутилоктадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 50 °C; |
| Температура образца |  | 20 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объем 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 (около 31 мин); примесь E дезогестрела – около 0,17; примесь D дезогестрела – около 0,21; примесь A дезогестрела – около 0,96; примесь C дезогестрела – 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 дезогестрела – 1,49; примесь E дезогестрела – 0,89.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей 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, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

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

- примесь D дезогестрела – не более 2,0 %;

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

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

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

***2. Примеси этинилэстрадиола.*** Определение проводят в условиях испытания «Родственные примеси. 1. Примеси дезогестрела» со следующими изменениями.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 30:70.

*Испытуемый раствор.* В центрифужную пробирку помещают точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,6 мг этинилэстрадиола, прибавляют 4,0 мл растворителя, встряхивают до гомогенизации, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, центрифугируют и, при необходимости, фильтруют.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола, прибавляют 5 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

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

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола, раствора стандартного образца примеси B этинилэстрадиола, раствора стандартного образца примеси G этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола 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. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

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*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 260 нм (примесь G этинилэстрадиола);  флуориметрический, длина волны возбуждения – 285 нм; длина волны излучения – 310 нм (другие примеси этинилэстрадиола); |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 80 → 75 | 20 → 25 |
| 20–35 | 75 → 50 | 25 → 50 |
| 35–40 | 50 → 10 | 50 → 90 |
| 40–45 | 10 → 0 | 90 → 100 |
| 45–65 | 0 | 100 |
| 65–67 | 0 → 10 | 100 → 90 |
| 67–70 | 10 → 80 | 90 → 20 |
| 70–75 | 80 | 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Этинилэстрадиол – 1 (около 36 мин); примесь G этинилэстрадиола – около 0,78; примесь B этинилэстрадиола – около 0,97.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси B этинилэстрадиола и этинилэстрадиола должно быть не менее 1,5;

*-фактор асимметрии* каждого из пиков *(AS)* примеси G этинилэстрадиола, примеси B этинилэстрадиола и этинилэстрадиола должен быть не более 2,0;

*-относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков примеси G этинилэстрадиола, примеси B этинилэстрадиола и этинилэстрадиола должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков примеси G этинилэстрадиола, примеси B этинилэстрадиола и этинилэстрадиола должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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».

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят pH раствора калия гидроксида раствором 10 % до 6,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 таблеток, прибавляют 120 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, периодически встряхивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 3 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объем полученного раствора, соответствующий 30 мкг дезогестрела и 6 мкг этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание. Полученный раствор содержит 0,6 мкг/мл дезогестрела и 0,12 мкг/мл этинилэстрадиола. В случае невозможности достижения указанных концентраций из одной аликвоты, готовят по приведённой схеме два испытуемых раствора из отдельных аликвот для получения соответствующих концентраций дезогестрела и этинилэстрадиола.

*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 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца этинилэстрадиола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола, 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 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

С*тандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца дезогестрела и 3,0 мл раствора стандартного образца этинилэстрадиола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный (1) для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 210 нм (дезогестрел);  флуориметрический, длина волны возбуждения – 285 нм; длина волны эмиссии – 310 нм (этинилэстрадиол); |
| Объем пробы |  | 200 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 20 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Дезогестрел – 1 (около 14 мин); этинилэстрадиол – около 0,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

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

*- относительное стандартное отклонение* площадей пиков дезогестрела и этинилэстрадиола должно быть не более 2,0 % (6 введений).

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

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

Содержание этинилэстрадиолаC20H24O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём аликвоты, используемый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца этинилэстрадиола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание этинилэстрадиола в стандартном образце этинилэстрадиола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество этинилэстрадиола в одной таблетке, мг. |

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

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