МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диеногест, таблетки** |  | **ФС** |
| **Диеногест, таблетки** |  |  |
| **Dienogesti tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества диеногеста C20H25NO2.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг диеногеста, прибавляют 90 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, периодически встряхивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют со скоростью 10 000 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор стандартного образца диеногеста (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 4 мг (точная навеска) стандартного образца диеногеста, растворяют в растворителе, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца диеногеста (Б).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца диеногеста (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг стандартного образца примеси A и около 5 мг стандартного образца примеси K, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца диеногеста (А) до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца диеногеста (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание

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

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

Примесь с относительным временем удерживания около 1,2 является технологической примесью фармацевтической субстанции диеногеста и не относится к продуктам её деструкции. Она приводится для информации и не включается в расчёт содержания примесей.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 310 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 45 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 75→45 | 25→55 |
| 40–45 | 45 | 55 |
| 45–46 | 45→75 | 55→25 |
| 46–55 | 75 | 25 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца диеногеста (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Диеногест – 1 (около 19 мин); примесь A – около 0,4; примесь K – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

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

*- разрешение (RS)* между пиками примеси K и диеногеста должно быть не менее 8,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца диеногеста (Б):

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей, площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,28; примесь K – 1,33.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·1}{S\_{0}∙a\_{1}·L·20·200}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}·L·40} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика диеногеста на хроматограмме раствора стандартного образца диеногеста (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*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. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,3 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают одну таблетку, прибавляют 9 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 10 000 об/мин. При необходимости, полученный раствор дополнительно разводят ПФ, до ожидаемой концентрации диеногеста около 0,2 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца диеногеста (А) и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙10}{S\_{0}∙L·20}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{S\_{0}∙L·2} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика диеногеста на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика диеногеста на хроматограмме раствора стандартного образца диеногеста (А); |
|  | *а*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. |

**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).* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца диеногеста (А) и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Диеногест – около 3 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца диеногеста (А):

*- фактор асимметрии пика (AS)* диеногеста 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);

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика диеногеста на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика диеногеста на хроматограмме раствора стандартного образца диеногеста (А); |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*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. |

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