

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Дезогестрел, таблетки

ФС.3.1.0129.22

Дезогестрел, таблетки

Desogestrel 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 $C_{22}H_{30}O$.

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 °С;
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 (A_s)* 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 $C_{22}H_{30}O$, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 500 \cdot 1 \cdot 5}{S_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 200},$$

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 $C_{22}H_{30}O$.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Вода.

Подвижная фаза В (ПФВ). 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 А: 13-этил-11-метилен-18,19-динор-5 α ,17 α -прегн-3-ен-20-ин-17-ол, CAS 201360-82-9.

Примесь С: 13-этил-11-метиленегон-4-ен-17-он, CAS 54024-21-4.

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

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

Примеси А и С 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 °С;
Температура образца	20 °С;
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 Е – около 0,17; примесь D – около 0,21; примесь А – около 0,96; примесь С – 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 (A_S)* 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 (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 4 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 625},$$

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 $C_{22}H_{30}O$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 10 \cdot 5}{S_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 200},$$

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 (A_s)* 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 $C_{22}H_{30}O$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 20}$$

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.