

Сравнительный анализ требований к оценке качества лекарственных препаратов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел

В. И. Середенко, А. В. Королев, * Л. Г. Маслов, Т. Ю. Белова, Н. Н. Долгушина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме. Представлены результаты сравнительной оценки методов контроля и уровня требований, предъявляемых ведущими зарубежными фармакопеями и нормативными документами производителей к качеству комбинированных лекарственных препаратов, содержащих левоноргестрел и этинилэстрадиол, применяемых в качестве пероральных контрацептивов. В ходе исследования анализировали препараты, содержащие комбинацию левоноргестрела и этинилэстрадиола (Везантра, Меллева, Микрогинон, Минизистон, Модэль Либеры и др.), которые поступали на экспертизу качества в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. На основании сопоставления полученных данных установлено, что методы контроля качества препаратов, содержащих левоноргестрел и этинилэстрадиол, приведенные в зарубежных фармакопеях и нормативных документах производителей, соответствуют современному уровню развития фармацевтического анализа и позволяют в полной мере оценить качество лекарственных препаратов данной группы, зарегистрированных в Российской Федерации. Нормативные документы производителей включают оценку дополнительных показателей: «Родственные примеси», «Микробиологическая чистота», а в отдельных случаях — «Подлинность красителей» (титана диоксида, железа оксида), «Средняя масса», «Распадаемость», «Вода», «Остаточные органические растворители». Полученные результаты свидетельствуют о том, что требования нормативных документов производителей соответствуют уровню требований ведущих зарубежных фармакопей, а по показателю «Количественное определение» превосходят его.

Ключевые слова: левоноргестрел; этинилэстрадиол; пероральные контрацептивы; контроль качества; сравнительный анализ

Для цитирования: Середенко В.И., Королев А.В., Маслов Л.Г., Белова Т.Ю., Долгушина Н.Н. Сравнительный анализ требований к оценке качества лекарственных препаратов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018; 8(1): 61–65. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-61-65

* **Контактное лицо:** Маслов Леонид Германович; maslov@expmed.ru

Comparative Analysis of Requirements for Quality Control of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel Containing Medicinal Products

V. I. Seredenko, A. V. Korolev, * L. G. Maslov, T. Yu. Belova, N. N. Dolgushina

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The article compares test methods and levels of requirements laid out in the world's leading pharmacopoeias and in manufacturers' specifications with regard to the quality of levonorgestrel and ethinyl estradiol containing medicinal products used as oral contraceptives. The study analysed medicines containing a combination of levonorgestrel and ethinyl estradiol (Vezantra, Melleva, Microgynon, Minisiston, Modelle Libera etc.) that were tested at the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation as part of premarketing evaluation. The comparison of the obtained data revealed that the test methods recommended by foreign pharmacopoeias and manufacturers' specifications for quality control of medicines containing levonorgestrel and ethinyl estradiol are in line with the current trends in the pharmaceutical analysis and make it possible to adequately assess the quality of this group of medicines that are authorised in the Russian Federation. Manufacturers' specifications include additional parameters, such as «Related impurities», «Microbiological purity», and, in some cases, «Identification of colouring agents» (titanium dioxide, iron oxide), «Average weight», «Disintegration», «Water», and «Residual organic solvents». The study showed that the requirements included into manufacturers' specifications meet the requirements of the world's leading pharmacopoeias or even exceed them, as in the case of the «Assay» parameter.

Key words: levonorgestrel; ethinyl estradiol; oral contraceptives; quality control; comparative analysis

For citation: Seredenko VI, Korolev AV, Maslov LG, Belova TYu, Dolgushina NN. Comparative Analysis of Requirements for Quality Control of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel Containing Medicinal Products. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018; 8(1): 61–65. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-61-65

* **Contact person:** Maslov Leonid Germanovich; maslov@expmed.ru

Лекарственные препараты, содержащие в качестве действующих веществ левоноргестрел (химическое наименование по номенклатуре IUPAC — 17-гидрокси-18а-гомо-19-нор-17α-прегн-4-ен-20-ин-3-он) и этинилэстрадиол (химическое наименование по номенклатуре IUPAC — 19-нор-17α-прегн-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,17-диол), относятся к комбинированным контрацептивным средствам (эстроген + гестаген) и применяются в качестве пероральных контрацептивов.

Ранее сотрудниками ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проведены исследования, целью которых в том числе была унификация метода количественного анализа комбинированных препаратов, содержащих этинилэстрадиол и ципротерона ацетат [1]. В результате проведенных исследований была разработана и валидирована методика ВЭЖХ, выполняемая в изократическом режиме элюирования, с детектированием при одной длине волны УФ-детектора, для одновременного определения содержания этинилэстрадиола и ципротерона ацетата в препарате Диане-35, пригодная для использования лабораториями, занимающимися выявлением фальсифицированных лекарственных средств (ЛС). Анализ данных научной литературы, посвященной контролю качества и изучению биоэквивалентности контрацептивных ЛС, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел [2–4], показал, что метод ВЭЖХ, благодаря высокой специфичности и правильности, может успешно применяться для количественного определения этинилэстрадиола и левоноргестрела, перешедших в раствор при проведении теста «Растворение», выполняемого с целью оценки биоэквивалентности воспроизведенных препаратов референтным путем расчета коэффициента подобия и коэффициента различия кривых растворения.

В монографиях ведущих зарубежных фармакопей на препараты, содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел, описаны требования к их качеству. В действующей фармакопее Российской Федерации требования к оценке качества указанных препаратов отсутствуют. Оценка качества препаратов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел, осуществляют в соответствии с нормативной документацией производителей.

Цель работы — сравнительная оценка требований зарубежных фармакопей и нормативных документов производителей на лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел, к их качеству.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводился с использованием препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации и проходивших экспертизу качества в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с 2009 по 2017 г. Контролировали качество образцов всех лекарственных препаратов, перечисленных в таблице 1. Анализировали препараты с различными дозировками действующих веществ левоноргестрела и этинилэстрадиола [5].

В процессе экспертизы качества ЛС использованы аналитические методы:

- ВЭЖХ на приборах Agilent 1100, 1200 с УФ-детектором с изменяемой длиной волны или с диодной матрицей, с флуориметрическим детектором;
- тонкослойной хроматографии (ТСХ) и денситометрии;
- газожидкостной хроматографии на приборе Agilent 7890A с пламенно-ионизационным детектором;

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ И ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ

Торговое наименование	Лекарственная форма	Дозировка действующего вещества, мг	
		левоноргестрел	этинилэстрадиол
Везантра	Таблетки, покрытые оболочкой	0,1	0,02
Меллева	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	0,1	0,02
Микрогинон	Таблетки, покрытые оболочкой	0,15	0,03
Минизистон	Таблетки, покрытые оболочкой	0,1	0,02
Модэлла либера	Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой	0,1 —	0,02 0,01
Оралкон	Таблетки, покрытые оболочкой	0,15	0,03
Ригевидон	Таблетки, покрытые оболочкой	0,15	0,03
Тригестрел	Таблетки, покрытые оболочкой	0,05 0,075 0,125	0,03 0,04 0,03
Триквилар	Таблетки, покрытые оболочкой	0,05 0,075 0,125	0,03 0,04 0,03
Три-Регол	Таблетки, покрытые оболочкой	0,05 0,075 0,125	0,03 0,04 0,03

- титрования воды методом К. Фишера с использованием автоматического титратора фирмы Metrohm.

Для приготовления растворов использовали весы аналитические Mettler Toledo, систему очистки воды Milli-Q Integral 5 фирмы Merck-Millipore.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все рассматриваемые лекарственные препараты выпускаются в виде твердых дозированных лекарственных форм — таблеток, покрытых пленочной оболочкой; таблеток, покрытых оболочкой.

Таблетки, содержащие в качестве действующих веществ левоноргестрел и этинилэстрадиол, описаны в Британской фармакопее [6], Фармакопее США [7], Международной фармакопее [8].

Международная фармакопея и Фармакопея США предусматривают также возможность контроля таблеток, не покрытых оболочкой.

Во всех препаратах определяются:

- «Описание» препарата (форма таблеток и вид поверхности таблеток, цвет оболочки, вид на поперечном разрезе);

- «Подлинность» действующих веществ, определяется методами ВЭЖХ по совпадению времен

удерживания пиков действующих веществ; тонкослойной хроматографии (ТСХ) по положению пятен; как правило, подлинность действующих веществ проверяют двумя методами: ВЭЖХ и ТСХ (для некоторых препаратов — ТСХ, включающая сравнение спектров эмиссии с помощью сканера), но для отдельных препаратов применение метода ТСХ не предусмотрено, а Фармакопея США рекомендует вместо ТСХ определять температуру плавления выделенного левоноргестрела (метод отличается высокой трудоемкостью и длительностью выполнения, поэтому в нормативной документации производителей не встречается); в трех препаратах, дополнительно к ВЭЖХ и ТСХ, применяют хиральную ВЭЖХ с целью проверки подлинности оптически активного изомера левоноргестрела (D-норгестрела) (табл. 2);

- «Растворение» на приборе «лопастная мешалка» (определение количества левоноргестрела и этинилэстрадиола, перешедших в раствор), в качестве среды растворения используются: вода, 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты, вода с добавлением поверхностно-активных веществ (полисорбата 80); независимо от состава среды, достаточное извлечение действующих веществ происходит в течение 30–60 мин (нормы в различных нор-

Таблица 2

ТРЕБОВАНИЯ ФАРМАКОПЕЙ И НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ, СОДЕРЖАЩИМ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ И ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ

Наименование показателя, метод	Наименование фармакопеи			Наименование лекарственного препарата									
	Британская Фармакопея	Фармакопея США	Международная Фармакопея	Ригевидон	Три-регол	Триквилар	Модэль Либера	Везантра	Оралкон	Тригестрел	Минизистон 20 фем	Микрогинон	Меллева
Подлинность, ВЭЖХ	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Подлинность, ТСХ	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	—
Подлинность левоноргестрела, $t_{\text{плавления}}$	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Подлинность левоноргестрела, хиральная ВЭЖХ	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	—
Подлинность красителей: титана диоксида, железа оксида	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	—
Средняя масса	—	—	—	+	+	—	—	+	+	+	—	—	+
Распадаемость	—	—	—	+	+	—	—	—	+	+	—	—	—
Растворение	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Родственные примеси	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Однородность дозирования	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Вода	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—
Остаточные органические растворители	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—
Количественное определение, ВЭЖХ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. «+» — показатель присутствует; «—» — показатель отсутствует.

мативных документах производителей разные по времени испытания и по степени высвобождения, но одинаковые для обоих действующих веществ; в Фармакопее США и Международной фармакопее допускается меньшая степень высвобождения для этинилэстрадиола по сравнению с левоноргестрелом — на 5 %; очень важно отметить, что для фильтрования испытуемого раствора необходимо использовать предварительно валидированные фильтры, то есть такие, для которых заранее доказано отсутствие значимого влияния на концентрацию определяемого вещества, так как действующие вещества способны адсорбироваться на фильтрах из некоторых материалов;

- «Однородность дозирования» (левоноргестрела и этинилэстрадиола) — норма в соответствии с фармакопейными требованиями: $\pm 15\%$ от среднего содержания [6, 8], или коэффициент приемлемости AV не более 15 [7];

- «Количественное определение»: в нормативных документах производителей нормы содержания этинилэстрадиола и левоноргестрела колеблются в пределах от 90–110 до 95–105 % от заявленного количества, причем нормы подобраны так, чтобы нижний предел содержания был ниже результата вычитания предельно допустимой суммы примесей из 100 % по меньшей мере на 5 %; в фармакопеях [6–8] указана норма 90–110 % и, следовательно, требования ряда нормативных документов производителей по данному показателю превосходят уровень требований ведущих зарубежных фармакопей; как и «Однородность дозирования», данный показатель определяется только методом ВЭЖХ, на колонках с привитой фазой C18 (очень редко — C8 [7]);

- «Родственные примеси»: методом ВЭЖХ на колонках с привитой фазой C18 (очень редко — фенилгексильной фазой) в градиентном режиме определяются как идентифицированные, так и неидентифицированные примеси действующих веществ. Идентификация примесей этинилэстрадиола проводится как по стандартным образцам (СО) примесей (везантра, микрогинон, минизистон 20 фем, модэлли либера, оралкон, тригестрел, триквилар, три-регол — предусмотрен СО одной примеси; меллева — двух примесей этинилэстрадиола), так и по их относительным временам удерживания (везантра, меллева, микрогинон, минизистон 20 фем, модэлли либера, оралкон, тригестрел, триквилар); детектируют примеси по флуоресценции и по поглощению в УФ-свете; идентификация примесей левоноргестрела проводится как по СО примесей (меллева, оралкон, тригестрел — предусмотрен СО одной примеси, три-регол — двух примесей левоноргестрела), так и по их относительным временам удерживания (везантра, меллева, модэлли либера, оралкон, тригестрел, триквилар); детектируют примеси по поглощению в УФ-свете; набор идентифицируемых примесей различен для препаратов разных производителей; неидентифицируемые примеси, детектируемые и в условиях детекции примесей этинилэстрадиола (например, по поглощению при длине волны 220 нм), и в условиях детекции

примесей левоноргестрела (например, по поглощению при длине волны 240 нм), относят к примесям того действующего вещества, для которого процентное содержание примеси будет больше (наихудший случай); суммарное содержание примесей каждого действующего вещества нормируется на уровне, не превышающем 5 %;

- «Микробиологическая чистота» в соответствии с требованиями фармакопей (Государственной фармакопеи Российской Федерации XII изд. [9], Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII изд. [10], Европейской фармакопеи [11]) для препаратов для внутреннего применения.

Для препаратов триквилар, минизистон 20 фем, микрогинон определяется показатель «Подлинность» красителей (титана диоксида, железа оксида), качественными реакциями; ригевидон, трирегол, оралкон, тригестрел — «Распадаемость», определение проводится с использованием дисков; ригевидон, три-регол, везантра, оралкон, тригестрел, меллева — «Средняя масса» — норма в зависимости от состава препарата и номинальной массы таблетки.

Для препаратов везантра, оралкон, тригестрел, представляющих собой таблетки, покрытые оболочкой, определяется содержание остаточного органического растворителя — изопропанола; для препаратов везантра, модэлли либера — содержание воды методом К. Фишера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы контроля качества препаратов, содержащих левоноргестрел и этинилэстрадиол, приведенные в зарубежных фармакопеях и нормативных документах производителей, соответствуют современному уровню развития фармацевтического анализа и позволяют в полной мере оценить качество образцов лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации. Требования нормативных документов производителей соответствуют или превосходят уровень ведущих зарубежных фармакопей по показателю «Количественное определение» и дополнительно включают требования по показателям «Родственные примеси», «Микробиологическая чистота», а в отдельных случаях — «Подлинность красителей» (титана диоксида, железа оксида), «Средняя масса», «Распадаемость», «Вода», «Остаточные органические растворители».

Авторы не заявили о конфликте интересов

The authors did not declare a conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Денисова ТА, Нечаева ЕБ, Садчикова НП. Определение содержания этинилэстрадиола и ципротерона ацетата в комбинированном препарате методом ВЭЖХ. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (4): 4–7. [Denisova TA, Nechaeva EB, Sadchikova NP. Determination of the Content of Ethinyl Estradiol and Cyproterone Acetate in a Combined Preparation by HPLC. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2013; (4): 4–7 (In Russ.)]
- Денисова ТА, Садчикова НП. Исследование высвобождения и однородности дозирования этинилэстрадиола и левоноргестрела из таблетированных форм гормональных контрацептивных

- средств. Проблемы репродукции 2010; (3): 117–24. [Denisova TA, Sadchikova NP. Study of the Release and Homogeneity of Dosing of Ethinylestradiol and Levonorgestrel from Tableted Forms of Hormonal Contraceptives. Reproduction Problems 2010; (3): 117–24 (In Russ.)]
3. Денисова ТА, Чистяков ВВ, Садчикова НП. Количественное определение компонентов комбинированных гормональных контрацептивных средств методом ВЭЖХ. Химиико-фармацевтический журнал 2008; 42(5): 40–2. [Denisova TA, Chistyakov VV, Sadchikova NP. Quantitative HPLC Determination of the Components of Combined Oral Contraceptives. Pharmaceutical Chemistry Journal 2008; 42(5): 40–2 (In Russ.)]
4. Денисова ТА, Садчикова НП, Нечаева ЕБ. Сравнительная оценка высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела из таблетированных форм. Вестник Воронежского государственного университета 2008; (1): 131–5. [Denisova TA, Sadchikova NP, Nechaeva EB. Comparative Evaluation of the Release of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel from Tableted Forms. The Bulletin of Voronezh State University 2008; (1): 131–5 (In Russ.)].
5. Государственный реестр лекарственных средств. Тригестрел, РУ ЛСР-008559/10 от 23.08.2010, номер решения 20-3-4048825/ИД/ИЗМ-Б7 от 23.08.2017. [State Register of medicinal products. Trigestrel, RU LSR-008559/10 of 23.08.2010, No. 20-3-4048825/ID/IZM-B7 of 23.08.2017 (In Russ.)] Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=19276a32-59a3-4e41-a0a9-6138673aab8f&t=b2cccc4c-d81f-4e5d-abce-a2df5970034a
6. British Pharmacopoeia 2016. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com/downloads/bp/2016/>
7. United States Pharmacopoeia. 39th ed. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>
8. The International Pharmacopoeia. 4th ed. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2008. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. Part I. Moscow: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 2008 (In Russ.)]
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. V. 1. Moscow; 2015. (In Russ.)] Available from: <http://www.femb.ru/feml>
11. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Середенко Вера Ивановна. Начальник лаборатории витаминов, гормонов и синтетических аналогов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук

Королев Андрей Викторович. Главный эксперт лаборатории витаминов, гормонов и синтетических аналогов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук

Маслов Леонид Германович. Главный эксперт лаборатории витаминов, гормонов и синтетических аналогов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук

Белова Татьяна Юрьевна. Эксперт 1-й категории лаборатории витаминов, гормонов и синтетических аналогов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств

Долгушина Надежда Николаевна. Эксперт 1-й категории лаборатории витаминов, гормонов и синтетических аналогов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств

Статья поступила 17.05.2017

Article was received 17 May 2017

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Vera I. Seredenko. Head of the Laboratory of Vitamins, Hormones and Synthetic Analogues of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences

Andrey V. Korolev. Chief Expert of the Laboratory of Vitamins, Hormones and Synthetic Analogues of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences

Leonid G. Maslov. Chief Expert of the Laboratory of Vitamins, Hormones and Synthetic Analogues of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences

Tatiana Yu. Belova. 1st Professional Category Expert of the Laboratory of Vitamins, Hormones and Synthetic Analogues of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality

Nadezhda N. Dolgushina. 1st Professional Category Expert of the Laboratory of Vitamins, Hormones and Synthetic Analogues of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality

Принята к печати 14.02.2018

Accepted for publication 14 February 2018