






Л. Изганина ✉ 
А.С. Ворожейкин 
О.Н. Зайцева 

Качество лекарственных средств на основе спиронолактона: сравнительный анализ фармакопейных требований

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

✉ **Любовь Изганина**; egorovalv@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Спинонолактон, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, применяется при хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и первичном гиперальдостеронизме, что обуславливает высокие требования к качеству его субстанции и лекарственных форм. В действующих фармакопейных требованиях на спиронолактон имеются существенные различия в подходах к контролю примесей, идентификации и количественному определению, что создает регуляторные барьеры и усложняет оценку качества препаратов. Для решения этой проблемы авторами проведен сравнительный анализ требований фармакопей с целью выявления направлений гармонизации.

ЦЕЛЬ. Сравнительная оценка требований зарубежных фармакопей и Государственной фармакопей Российской Федерации к качеству фармацевтической субстанции и таблетированных форм спиронолактона для определения направлений гармонизации национальных фармакопейных статей.

ОБСУЖДЕНИЕ. Объектами анализа послужили действующие монографии Европейской фармакопей (Ph. Eur.), Фармакопей США (USP), Британской фармакопей (BP), Индийской фармакопей (IP), Японской фармакопей (JP), Китайской фармакопей (ChP), Международной фармакопей (Ph. Int.), Корейской фармакопей (KP) и Государственной фармакопей Российской Федерации (ГФ РФ). Методология основана на сравнительном анализе монографий по ключевым показателям качества: «Идентификация», «Количественное определение», «Родственные примеси», «Растворение» (для таблеток). Сравнительный анализ показал, что наиболее жесткие и детализированные требования к родственным примесям предъявляют Ph. Eur. и USP, где определение осуществляется методом ВЭЖХ. В ряде других фармакопей (ГФ РФ, IP, ChP) сохраняются менее селективные методы (УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография) и обобщенные критерии приемлемости для примесей, что не позволяет в полной мере контролировать стабильность и чистоту субстанции. Для лекарственных форм выявлена высокая степень гармонизации условий теста «Растворение» при сохраняющихся различиях в критериях приемлемости и методиках количественного анализа. Приоритетным направлением развития национальных фармакопейных статей являются внедрение хроматографических методов и гармонизация норм содержания примесей с ведущими международными стандартами.




ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявленные различия в фармакопейных подходах подтверждают целесообразность пересмотра национальных стандартов в сторону их гармонизации с требованиями Ph. Eur. и USP. Включение высокоспецифичного метода ВЭЖХ и детализированного нормирования примесей в фармакопейные статьи ГФ РФ на лекарственные средства спиронолактона будет способствовать обеспечению качества и безопасности препаратов.

Ключевые слова: спиронолактон; фармакопея; стандартизация; гармонизация требований; родственные примеси; ВЭЖХ; УФ-спектрофотометрия; тест «Растворение»; фармацевтическая субстанция; таблетки; контроль качества

Для цитирования: Изганина Л., Ворожейкин А.С., Зайцева О.Н. Качество лекарственных средств на основе спиронолактона: сравнительный анализ фармакопейных требований. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):332–340. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lyubov Izganina ✉ 
Alexander S. Vorozheykin 
Olga N. Zaitseva 

Quality of Spironolactone-Based Medicinal Products: A Comparative Analysis of Pharmacopoeial Requirements

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Lyubov Izganina**; egorovalv@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Spironolactone, included in the list of vital and essential medicinal products, is used for chronic heart failure, arterial hypertension, and primary hyperaldosteronism, which imposes stringent quality requirements for its pharmaceutical substance and finished dosage forms. Current pharmacopoeial requirements for spironolactone differ significantly in impurity control, identification, and assay methods, creating regulatory barriers and complicating quality assessment of the products. To address this problem, the authors performed a comparative analysis of pharmacopoeial requirements to identify areas for harmonization.

AIM. This study aimed at a comparative evaluation of the requirements of foreign pharmacopoeias and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation for the quality of the pharmaceutical substance and tablet dosage forms of spironolactone, in order to identify directions for harmonization of national pharmacopoeial monographs.

DISCUSSION. The objects of analysis were the current monographs of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the United States Pharmacopoeia (USP), the British Pharmacopoeia (BP), the Indian Pharmacopoeia (IP), the Japanese Pharmacopoeia (JP), the Chinese Pharmacopoeia (ChP), the International Pharmacopoeia (Ph. Int.), the Korean Pharmacopoeia (KP), and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF). The methodology was based on a comparative analysis of the monographs for key quality attributes: Identification, Assay, Related substances, and Dissolution (for tablets). The comparative analysis showed that the most stringent and detailed requirements for related substances are imposed by Ph. Eur. and USP, where the determination is performed by HPLC. Several other pharmacopoeias (SP RF, IP, ChP) still use less selective methods (UV spectrophotometry, thin-layer chromatography) and general acceptance criteria for impurities, which do not allow full control of the stability and purity of the substance. For finished dosage forms, a high degree of harmonization of the dissolution test conditions was found, while differences remain in acceptance criteria and analytical methods for quantitation. A priority area for the development of national pharmacopoeial monographs is the implementation of chromatographic methods and the harmonization of impurity limits with leading international standards.

CONCLUSIONS. The identified differences in pharmacopoeial approaches confirm the advisability of revising national standards toward harmonization with the requirements of Ph. Eur. and USP. Incorporation of a highly specific HPLC method and detailed impurity specification into the SP RF pharmacopoeial monographs for spironolactone-based medicinal products will help ensure the quality and safety of these products.

Keywords: spironolactone; pharmacopoeia; standardization; harmonization of requirements; related substances; HPLC; UV spectrophotometry; dissolution test; pharmaceutical substance; tablets; quality control

For citation: Izganina L., Vorozheykin A.S., Zaitseva O.N. Quality of spironolactone-based medicinal products: A comparative analysis of pharmacopoeial requirements. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):332–340. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340>

Funding. This study was conducted at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D state registration No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Спиронолактон, антагонист альдостерона, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и применяется для лечения хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и первичного гиперальдостеронизма [1–3]. Высокая клиническая значимость и наличие на рынке множества воспроизведенных препаратов обуславливают необходимость установления требований к контролю качества, отвечающих международным стандартам.

В Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)¹ включены фармацевтические субстанции пяти зарубежных производителей (четыре – Китай и один – Франция) и один российский производитель, а также семь препаратов в лекарственной форме «таблетки» (все зарегистрированы в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС)²).

В условиях глобализации фармацевтического рынка ключевое значение приобретает гармонизация требований к качеству лекарственных средств. Анализ действующих монографий зарубежных фармакопей и Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) свидетельствует о наличии существенных различий в подходах к контролю качества спиронолактона. Эти различия касаются методов идентификации, количественного определения и, в наибольшей степени, нормирования родственных примесей, что создает регуляторные барьеры. В ряде исследований [4, 5] отмечается необходимость унификации фармакопейных стандартов, однако системный сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к субстанции и таблетированным формам спиронолактона в литературе не представлен. Отсутствие такого анализа затрудняет определение направлений совершенствования национальной фармакопейной статьи.

Для решения данной проблемы авторами проведен комплексный сравнительный анализ монографий на фармацевтическую субстанцию и лекарственный препарат спиронолактона (лекарственная форма «таблетки») девяти фармакопей: Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), Индийской (IP), Японской (JP), Китайской (ChP), Корейской (KP) и Международной фармакопеи (Ph. Int.), Фармакопеи США (USP), а также ГФ РФ – по ключевым показателям качества: «Идентификация», «Количественное определение», «Родственные примеси», «Растворение» (для таблеток) и др.

Цель работы – сравнительная оценка требований зарубежных фармакопей и ГФ РФ к качеству фармацевтической субстанции и таблетированных форм спиронолактона для определения направлений гармонизации национальных фармакопейных статей.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- провести сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству фармацевтической субстанции спиронолактона;
- провести сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству таблетированных форм спиронолактона;
- обобщить полученные результаты и определить направления гармонизации фармакопейной статьи ГФ РФ на фармацевтическую субстанцию и проекта фармакопейной статьи на лекарственный препарат в лекарственной форме «таблетки».

Объектами анализа служили действующие монографии на спиронолактон (фармацевтическая субстанция и лекарственная форма «таблетки») из девяти фармакопей (Ph. Eur., BP, IP, JP, ChP, KP, Ph. Int., USP, ГФ РФ). Методология сравнительного анализа включала сопоставление методик и основных показателей качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>

² <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>

спиронолактона в лекарственной форме «таблетки».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции спиронолактона

Требования к качеству спиронолактона представлены в следующих фармакопеях: ГФ РФ³, Ph. Eur.⁴, BP⁵, USP⁶, IP⁷, JP⁸, Ph. Int.⁹, ChP¹⁰, KP¹¹ – при этом подходы к его стандартизации различаются. В Государственную фармакопею

Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ XV) включена фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию спиронолактона (табл. 1).

Описание внешнего вида субстанции во всех зарубежных фармакопеях варьирует от белого, светло-кремового до светло-коричневого или светло-желтого цвета. Только в Ph. Int. и ChP отмечается такой признак, как наличие легкого запаха.

Спиронолактон относится ко II классу по биофармацевтической классификационной системе

Таблица 1. Фармакопейные требования к фармацевтической субстанции спиронолактона

Table 1. Pharmacopoeial requirements for the pharmaceutical substance spironolactone

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Показатель качества <i>Quality parameter</i>		
	Идентификация <i>Identification</i>	Количественное определение <i>Assay</i>	Примеси <i>Impurities</i>
Ph. Eur. BP	A. ИК B. ТСХ ^a C. Реакция с H ₂ SO ₄ ^a A. IR B. TLC ^a C. Reaction with H ₂ SO ₄ ^a	ВЭЖХ: 97,5–102,0% (на сухое вещество) HPLC: 97.5–102.0% (dried basis)	ВЭЖХ: I ≤0,5% E, F ≤0,3% A, C ≤0,2% D ≤0,15% неспециф. ≤0,10% сумма ≤0,7% HPLC: I ≤0.5% E, F ≤0.3% A, C ≤0.2% D ≤0.15% unspecified ≤0.10% total ≤0.7%
USP	A. ИК B. ВЭЖХ A. IR B. HPLC	ВЭЖХ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) HPLC: 97.0–103.0% (dried basis)	ВЭЖХ: B, A, C ≤0,2% D ≤0,3% эпимер ≤0,3% соед. 1 ≤0,1% неидент. ≤0,1% сумма ≤1,0% HPLC: B, A, C ≤0.2% D ≤0.3% epimer ≤0.3% compound 1 ≤0.1% unidentified ≤0.1% total ≤1.0%
Ph. Int.	A. ИК ^b B. УФ-СФ C. Реакция с H ₂ SO ₄ D. Т.пл. 204 °С (с разложением) A. IR ^b B. UV-Vis C. Reaction with H ₂ SO ₄ D. mp 204 °C (with decomposition)	УФ: 97,0–101,5% (на сухое вещество) при максимальной длине волны 238 нм UV: 97.0–101.5% (dried basis) at a maximum wavelength of approximately 238 nm	ТСХ: единичная примесь ≤1,0% TLC: single impurity ≤1.0%

³ ФС.2.1.0177 Спиронолактон. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ 0688. Spironolactone. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.8. 2025.

⁵ Spironolactone. British Pharmacopoeia. 2025.

⁶ Spironolactone. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF43. 2025.

⁷ Spironolactone. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

⁸ Spironolactone. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁹ Spironolactone. International Pharmacopoeia. 13th ed. 2025.

¹⁰ Spironolactone. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 2. 2020.

¹¹ Spironolactone. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. 2024.

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Показатель качества <i>Quality parameter</i>		
	Идентификация <i>Identification</i>	Количественное определение <i>Assay</i>	Примеси <i>Impurities</i>
JP	A. ИК B. УФ-СФ (со СО) A. IR B. UV-Vis (with RS)	УФ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) UV: 97.0–103.0% (dried basis)	ТСХ: единичная примесь ≤1,0% TLC: single impurity ≤1.0%
KP	A. ИК B. УФ-СФ (со СО) A. IR B. UV-Vis (with RS)	УФ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) UV: 97.0–103.0% (dried basis)	ТСХ: единичная примесь ≤1,0% TLC: single impurity ≤1.0%
ChP	A. ИК B. Реакция с H ₂ SO ₄ C. ВЭЖХ A. IR B. Reaction with H ₂ SO ₄ C. HPLC	ВЭЖХ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) HPLC: 97.0–103.0% (dried basis)	ВЭЖХ: канренон ≤1,0%; другие примеси ≤1,0% сумма ≤1,0% HPLC: canrenone ≤1.0%; other impurities ≤1.0% total ≤1.0%
IP	A. ИК ^c C. Реакция с H ₂ SO ₄ B. ТСХ A. IR ^c C. Reaction with H ₂ SO ₄ B. TLC	УФ: 97,0–102,0% (на сухое вещество) UV: 97.0–102.0% (dried basis)	ВЭЖХ: канренон ≤1,0% другие примеси ≤1,0% сумма ≤1,0% HPLC: canrenone ≤1.0% other impurities ≤1.0% total ≤1.0%
ГФ РФ <i>SP RF</i>	A. ИК B. УФ-СФ (максимум поглощения при 238 нм) C. Реакция с H ₂ SO ₄ A. IR B. UV-Vis (absorption maximum at 238 nm) C. Reaction with H ₂ SO ₄	УФ: 98,0–102,0% (на сухое вещество) UV: 98.0–102.0% (dried basis)	ВЭЖХ: канренон ≤0,3% любая другая примесь ≤0,3% сумма ≤1,0% HPLC: canrenone ≤0.3% any other impurity ≤0.3% total ≤1.0%

Таблица составлена авторами по данным Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), Индийской (IP), Японской (JP), Китайской (ChP), Корейской (KP) и Международной фармакопей (Ph. Int.), Фармакопеи США (USP), Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)¹² / The table was adapted by the authors from the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the British Pharmacopoeia (BP), the Indian Pharmacopoeia (IP), the Japanese Pharmacopoeia (JP), the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP), the Korean Pharmacopoeia (KP), the International Pharmacopoeia (Ph. Int.), the United States Pharmacopoeia (USP), the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF)¹²

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография; ИК – инфракрасная спектроскопия; УФ-СФ – ультрафиолетовая и видимая спектрофотометрия; СО – стандартный образец; Т.пл. – температура плавления.

^a Для аптек: ТСХ, реакция с H₂SO₄ на тиоэфирную (или ацетилтио) группу (группу, содержащую атом серы) и стероидный лактонный цикл.

^b Применяется либо только тест А, либо тесты В, С и D.

^c Тест А может быть пропущен, если будут проведены тесты В и С. Тест В может быть пропущен, если будут проведены тесты А и С.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography; IR, infrared spectrophotometry; UV-Vis, ultraviolet and visible spectrophotometry; RS, reference standard; mp, melting point.

^a For pharmacies: TLC, reaction with H₂SO₄ on the thioether (or acetylthio) group (a group containing a sulfur atom) and on the steroid lactone ring.

^b Either only Test A or Tests B, C, and D are used.

^c Test A can be omitted if Tests B and C are performed. Test B can be omitted if Tests A and C are performed.

¹² 0688. Spironolactone. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.8. 2025.

Spironolactone. British Pharmacopoeia. 2025.

Spironolactone. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

Spironolactone. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.; 2021.

Spironolactone. International Pharmacopoeia. 13th ed. 2025.

Spironolactone. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 2. 2020.

Spironolactone. Korean Pharmacopoeia. 12th ed.; 2024.

Spironolactone. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF43. 2025.

ФС.2.1.0177 Спиринолактон. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

(БКС): низкая растворимость, высокая проницаемость. Спиринолактон практически не растворим в воде [4].

Для идентификации единственным инструментальным методом, предусмотренным во всех фармакопеях, является ИК-спектроскопия. В USP и ChP включен второй метод идентификации (ВЭЖХ), в Ph. Eur. и IP – метод ТСХ, тогда как в Ph. Int., ГФ РФ, КР и JP предусмотрена идентификация путем сравнения УФ-спектров. В Ph. Eur., Ph. Int., ChP, IP и ГФ РФ в качестве третьего метода идентификации используется качественная реакция; в Ph. Int. в дополнительном испытании проводится определение температуры плавления.

Для количественного определения спиронолактона применяют метод УФ-спектрофотометрии (ГФ РФ, Ph. Int., JP, КР, IP) и метод ВЭЖХ (Ph. Eur., USP, ChP). Нормы содержания действующего вещества варьируют в диапазоне 97,0–103,0%.

Согласно требованиям Ph. Eur., ГФ РФ и ВР норма по показателю «Удельное вращение» должна находиться в диапазоне от -41° до -46° (для раствора, содержащего 0,100 г в 10 мл этанола 96%). В USP установлено значение от -41° до -45° (для раствора с концентрацией 10 мг/мл в этаноле). В Ph. Int., JP, КР, ChP и IP указан один и тот же диапазон удельного вращения – от -33° до -37° , при этом измерения проводятся в хлороформе. Концентрация раствора составляет 10 мг/мл для всех указанных фармакопей. Таким образом, методики измерения удельного вращения отличаются по растворителям: этанол используется в Ph. Eur., ВР, USP и ГФ РФ, тогда как хлороформ применяется в остальных фармакопеях, что обуславливает различие в нормах.

В Ph. Eur. и USP используется детализированный подход, регламентирующий содержание ряда идентифицированных (специфицированных) примесей с индивидуальными пределами (*данные о примесях представлены на сайте журнала в Приложении 1*¹³). Все основные специфицированные примеси, перечисленные в Ph. Eur. (A, C, D, E, F, I), имеют прямые аналоги в USP, несмотря на разницу в обозначениях. Структуры этих примесей полностью совпадают, что подтверждается одинаковыми относительными временами удерживания и химическими названиями. Кроме того, в Ph. Eur. дополнительно указаны три неспецифицированные, но потенциально детектируемые примеси – В, G и H (4-бромспиронолактон, β -гидрокси-спиронолактон и эпоксидное

производное), которые в USP не указаны отдельно, но могут быть учтены общим требованием к «неспецифицированным примесям» (не более 0,10% для каждой).

Суммарное содержание примесей, согласно Ph. Eur., ограничено наиболее жестко ($\leq 0,7\%$), тогда как в USP, ChP и IP сумма примесей регламентируется на уровне $\leq 1,0\%$. В Ph. Int., JP и КР указан менее специфичный метод ТСХ (норма для любой единичной примеси $\leq 1,0\%$).

В ГФ РФ нормирование примеси канренона гармонизировано с Ph. Eur. ($\leq 0,3\%$), при этом отсутствует контроль других специфицируемых примесей. Нормы для любой другой примеси ($\leq 0,3\%$) не соответствуют общим требованиям для препаратов с максимальной суточной дозой от 10 мг до 2 г (для спиронолактона максимальная суточная доза составляет 400 мг).

Таким образом, нормы по примесям в Ph. Eur. и USP являются наиболее жесткими, а используемые методики – более совершенными по сравнению с другими фармакопеями.

Дополнительные показатели контроля качества: «Потеря в массе при высушивании», «Сульфатная зола», «Удельное вращение», «Меркаптосоединения» контролируются во всех рассмотренных фармакопеях. Норма потери в массе при высушивании составляет $\leq 0,5\%$ во всех фармакопеях. Показатель сульфатной золы во всех фармакопеях находится на уровне $\leq 0,1\%$. Для обнаружения меркаптосоединений во всех фармакопеях используется качественная реакция с крахмалом и раствором йода (наблюдается голубое окрашивание).

Показатель «Хром» ($\leq 0,005\%$) нормируется в ГФ РФ, Ph. Int. и IP. Это обусловлено тем, что хром может использоваться как катализатор в процессе производства фармацевтической субстанции.

Проведенный анализ фармакопейной статьи ГФ РФ на фармацевтическую субстанцию спиронолактона указывает на ее частичную гармонизацию с международными требованиями. По показателям «Описание», «Идентификация», «Потеря в массе при высушивании» и «Сульфатная зола» наблюдается полное соответствие. Выявленные различия по показателям «Родственные примеси», «Хром», «Количественное определение» показывают необходимость пересмотра фармакопейной статьи с целью гармонизации с зарубежными фармакопеями.

¹³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340-annex>

В проекте фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию спиронолактона важно учесть следующие аспекты:

- 1) переход на метод ВЭЖХ для количественного определения позволит повысить специфичность и надежность анализа, обеспечив соответствие подходам Ph. Eur., USP и ChP;
- 2) необходимо обеспечить гармонизацию требований к родственным примесям [5] с детализацией перечня специфицированных соединений и пересмотром норм в соответствии с Ph. Eur.;
- 3) провести оценку целесообразности сохранения теста на содержание хрома с учетом современных технологий производства субстанции.

Реализация данных изменений будет способствовать повышению требований к качеству

Таблица 2. Требования к качеству лекарственного препарата спиронолактона в лекарственной форме «таблетки»

Table 2. Quality requirements for the medicinal product spironolactone in tablet form

Показатель качества <i>Quality parameter</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>				
	BP	IP	JP	ChP	USP
Количественное определение <i>Assay</i>	УФ-СФ Растворитель: метанол Длина волны: 238 нм A (1%, 1 см) = 470 95,0–105,0% <i>UV-Vis</i> <i>Solvent: methanol</i> <i>Wavelength: 238 nm</i> A (1%, 1 cm) = 470 95.0–105.0%	УФ-СФ Растворитель: метанол Длина волны: 238 нм A (1%, 1 см) = 470 95,0–105,0% <i>UV-Vis</i> <i>Solvent: methanol</i> <i>Wavelength: 238 nm</i> A (1%, 1 cm) = 470 95.0–105.0%	ВЭЖХ Подвижная фаза: метанол:вода (3:2) УФ 230 нм 95,0–105,0% <i>HPLC</i> <i>Mobile phase: methanol:water (3:2)</i> <i>UV 230 nm</i> 95.0–105.0%	ВЭЖХ Подвижная фаза: ацетонитрил: вода (50:50) УФ 238 нм 95,0–105,0% <i>HPLC</i> <i>Mobile phase: acetonitrile:water (50:50)</i> <i>UV 238 nm</i> 95.0–105.0%	ВЭЖХ Подвижная фаза: метанол:вода (60:40) УФ 230 нм 95,0–105,0% <i>HPLC</i> <i>Mobile phase: methanol:water (60:40)</i> <i>UV 230 nm</i> 95.0–105.0%
Идентификация <i>Identification</i>	A. ИК B. ТСХ <i>A. IR</i> <i>B. TLC</i>	A. ИК B. ТСХ C. Реакция с H ₂ SO ₄ <i>A. IR</i> <i>B. TLC</i> <i>C. Reaction with H₂SO₄</i>	УФ-СФ (максимум поглощения между 236 и 240 нм) <i>UV-Vis</i> <i>(absorption maximum between 236 and 240 nm)</i>	A. ИК B. Реакция с H ₂ SO ₄ <i>A. IR</i> <i>B. Reaction with H₂SO₄</i>	ВЭЖХ (ДМД) <i>HPLC (DAD)</i>
Растворение <i>Dissolution</i>	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 М HCl + 0,1% натрия додецилсульфат 45 мин УФ 242 нм Q ≥75% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 M HCl + 0.1% sodium dodecyl sulfate</i> <i>45 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥75%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 М HCl + 0,1% натрия додецилсульфат 60 мин УФ 242 нм Q ≥70% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 M HCl + 0.1% sodium dodecyl sulfate</i> <i>60 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥70%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 50 об/мин Объем среды: 900 мл Среда: вода + полисорбат 80 (1 г/500 мл) 30 мин УФ 243 нм 25 мг: Q ≥80% 50 мг: Q ≥70% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 50 rpm</i> <i>Medium volume: 900 mL</i> <i>Medium: water + polysorbate 80 (1 g/500 mL)</i> <i>30 min</i> <i>UV 243 nm</i> 25 mg: Q ≥80% 50 mg: Q ≥70%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 М HCl + 0,1% натрия лаурилсульфат 60 мин УФ 242 нм Q ≥80% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 M HCl + 0.1% sodium lauryl sulfate</i> <i>60 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥80%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 N HCl + 0,1% натрия додецилсульфата 60 мин УФ 242 нм Q ≥75% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 N HCl + 0.1% sodium dodecyl sulfate</i> <i>60 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥75%

фармацевтической субстанции спиронолактона на российском фармацевтическом рынке.

Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов спиронолактона

Монографии на лекарственный препарат спиронолактона в лекарственной форме «таблетки» представлены в следующих зарубежных фармакопеях: BP, USP, ChP, IP, JP. Результаты сравнительного анализа требований к качеству лекарственного препарата спиронолактона приведены в *таблице 2*.

Во всех фармакопеях для подтверждения подлинности используется метод ИК-спектроскопии. В качестве второго метода

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Показатель качества Quality parameter	Фармакопея Pharmacopoeia				
	BP	IP	JP	ChP	USP
Родственные примеси Related substances	ВЭЖХ: канренон $\leq 1,0\%$, сумма других примесей $\leq 1,0\%$, сумма примесей $\leq 1,0\%$ HPLC: canrenone $\leq 1,0\%$, total other impurities $\leq 1,0\%$, total impurities $\leq 1,0\%$	ВЭЖХ: канренон $\leq 1,0\%$, сумма других примесей $\leq 1,0\%$, сумма примесей $\leq 1,0\%$ HPLC: canrenone $\leq 1,0\%$, total other impurities $\leq 1,0\%$, total impurities $\leq 1,0\%$	–	ВЭЖХ: канренон $\leq 1,0\%$, сумма других примесей $\leq 1,0\%$, сумма примесей $\leq 1,0\%$ HPLC: canrenone $\leq 1,0\%$, total other impurities $\leq 1,0\%$, total impurities $\leq 1,0\%$	ВЭЖХ: канренон (примесь А) $\leq 1,0\%$, любая неспециф. примесь $\leq 0,2\%$, сумма примесей $\leq 2,0\%$ HPLC: canrenone (Impurity A) $\leq 1,0\%$, any unspecified impurity $\leq 0,2\%$, total impurities $\leq 2,0\%$

Таблица составлена авторами по данным Британской (BP), Индийской (IP), Японской (JP), Китайской (ChP) фармакопей, Фармакопеи США (USP)¹⁴ / The table was adapted by the authors from the British Pharmacopoeia (BP), the Indian Pharmacopoeia (IP), the Japanese Pharmacopoeia (JP), the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP), the United States Pharmacopoeia (USP)¹⁴

Примечание. «–» – показатель в монографию не включен; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография; ИК – инфракрасная спектроскопия; УФ-СФ – ультрафиолетовая и видимая спектрофотометрия; А – удельный показатель поглощения; ДМД – диодно-матричный детектор.

Note. “–” indicates that the quality parameter is not included in the monograph; HPLC, high-performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography; IR, infrared spectrophotometry; UV-Vis, ultraviolet and visible spectrophotometry; A, specific absorption coefficient; DAD, diode array detector.

идентификации в ГФ РФ, Ph. Int., КР и JP приводится спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра (УФ-СФ), а в USP и ChP – ВЭЖХ [6], в Ph. Eur. и IP – ТСХ. В отличие от других фармакопей в ChP, IP, ГФ РФ, Ph. Eur., Ph. Int. для идентификации помимо двух методов включена качественная реакция с H_2SO_4 на тиоэфирную (или ацетилтио) группу (группу, содержащую атом серы) и стероидный лактонный цикл.

Анализ данных таблицы 2 показывает, что по ряду показателей требования уже гармонизированы. В частности, для контроля родственных примесей во всех рассматриваемых фармакопеях, кроме JP (контроль примесей отсутствует), применяется метод ВЭЖХ, который позволяет надежно разделять и количественно определять основную продукт деградации спиронолактона (канренон) и другие примеси. При этом нормирование любой единичной примеси должно составлять не более 0,2% согласно Решению Коллегии Евразийской экономической комиссии № 138¹⁵ (при максимальной суточной дозе 400 мг).

Для количественного определения в основном используется высокоспецифичный метод ВЭЖХ [7] (JP, ChP, USP). Метод УФ-СФ нашел свое применение в монографиях BP и IP.

Для проведения испытания по показателю «Растворение» в фармакопеях предусмотрено использование сред растворения с добавлением поверхностно-активных веществ (ПАВ), таких как натрия лаурилсульфат и натрия додецилсульфат.

Во всех фармакопеях используется аппарат № 2 (лопастная мешалка), что указывает на унифицированный подход к условиям проведения испытания. Однако в Японской фармакопее (JP) указана более низкая скорость вращения – 50 об/мин, в то время как в остальных фармакопеях (BP, IP, ChP, USP) используется 75 об/мин. В JP норма растворения зависит от дозировки: для 25 мг – $Q \geq 80\%$, а для 50 мг – $Q \geq 70\%$, что отражает зависимость процесса растворения от дозировки. В BP и USP установлена единая норма $Q \geq 75\%$, что является стандартным требованием.

¹⁴ Spironolactone. British Pharmacopoeia. 2025.

Spironolactone. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

Spironolactone. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

Spironolactone. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 2. 2020.

Spironolactone. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF43. 2025.

¹⁵ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных сравнительно-аналитических исследований фармакопейных требований к качеству фармацевтической субстанции спиронолактона представляется целесообразным рекомендовать для фармакопейной статьи:

- дополнительно включить контроль и определение идентифицированных примесей в соответствии с Ph. Eur.;
- снизить норму любой единичной примеси до уровня «не более 0,1%» в соответствии с подходами Ph. Eur. и USP, а также с учетом максимальной суточной дозы лекарственного препарата (400 мг);
- сократить количество методов идентификации, исключив качественную реакцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin M, Heizati M, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of spironolactone on blood pressure, glucose, lipids, renal function, fibrosis and inflammation in patients with hypertension and diabetes. *Blood Press.* 2021;30(3):145–53. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1880881>
2. Подзолков ВИ, Тарзиманова АИ, Брагина АЕ и др. Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матричных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(10):3431. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19. *Cardiovascular Therapy Prevention.* 2022;21(10):3431 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3431>
3. Nguyen DV, Nguyen HTT. Cardiovascular benefits of spironolactone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from a Win Ratio

В проекте фармакопейной статьи ГФ РФ на лекарственный препарат спиронолактона в лекарственной форме «таблетки» целесообразно рекомендовать:

- для идентификации включить либо ИК-спектрометрию в комбинации с вторым методом (УФ-спектрофотометрия или ВЭЖХ), либо ВЭЖХ с диодно-матричным детектором (по времени удерживания и УФ-спектру);
- проводить испытание «Растворение» в следующих условиях: аппарат – лопастная мешалка (аппарат 2); среда – 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, содержащий 0,1% натрия лаурилсульфата; объем – 1000 мл; скорость вращения – 75 об/мин.

Analysis of the TOPCAT trial. *Card Fail Rev.* 2025;11:e24. <https://doi.org/10.15420/cfr.2025.28>

4. Dong Y, Ng WK, Shen S, Kim S, Tan RBH. Preparation and characterization of spironolactone nanoparticles by anti-solvent precipitation. *Int J Pharm.* 2009;375(1–2):84–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.03.013>
5. Singhal R, Cauhan C, Sharma P, Sachdeva M. HPLC method development and validation of spironolactone in tablet dosage forms in presence of impurities and degradants. *Int J Pharm Sci Res.* 2022;13(12):4991–5000. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(12\).4991-00](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(12).4991-00)
6. Sargar AS. Development and validation of RP-HPLC method of analysis for assay of spironolactone. *Int J Pharm Res Appl.* 2025;10(3):1759–62. <https://doi.org/10.35629/4494-100317591762>
7. Padmalatha H. Development and validation of a RP-HPLC method for the simultaneous determination of spironolactone and hydrochlorothiazide in pure and pharmaceutical dosage form. *Indo Am J Pharm Sci.* 2022;9(12):682–91. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7533311>

Дополнительная информация. Приложение 1 размещено на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л. Изганина – идея, разработка концепции исследования, систематизация и анализ нормативных требований, сбор данных литературы, участие в обсуждении материалов и написании текста рукописи, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; А.С. Ворожейкин, О.Н. Зайцева – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, оформление таблиц, написание текста рукописи.

Supplementary information. Supplementary Material 1 is available on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340-annex>

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Lyubov Izganina conceived the idea, developed the study concept, systematized and analyzed the regulatory requirements, collected the literature data, participated in discussing the study materials and drafting the manuscript, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Alexander S. Vorozheykin, Olga N. Zaitseva collected, analyzed, and interpreted the literature data, prepared the tables, and drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Изганина Любовь / Lyubov Izganina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9255-0828>

Ворожейкин Александр Сергеевич / Alexander S. Vorozheykin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6584-2722>

Зайцева Ольга Николаевна / Olga N. Zaitseva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1425-5306>

Поступила 02.03.2026

После доработки 26.05.2026

Принята к публикации 23.06.2026

Received March 2, 2026

Revised May 26, 2026

Accepted June 23, 2026