

Дополнительная информация | Supplementary information

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

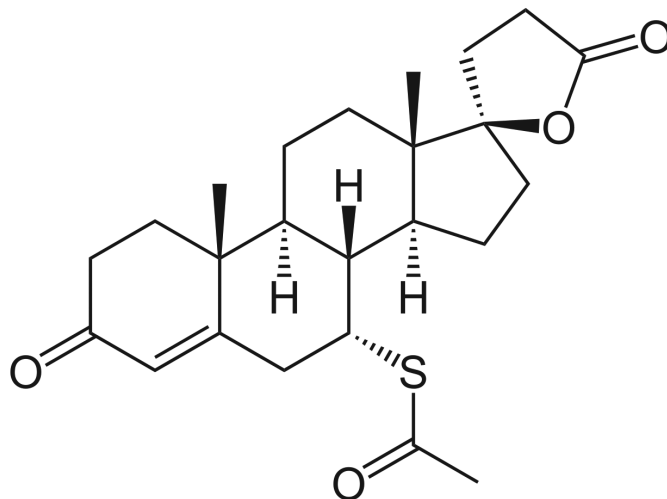


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. S1. Структурная формула спиронолактона

Fig. S1. Structural formula of spironolactone

Профиль примесей

В Ph. Eur. и USP применяется детализированный подход, регламентирующий содержание ряда идентифицированных (специфицированных) примесей с индивидуальными пределами.

В Ph. Eur. регламентируется содержание следующих примесей:

- примесь I: S-[17 α -(этоксиметил)-17 β -гидрокси-3-оксоандрост-4-ен-7 α -ил]этантоат – не более 0,5%;
- примесь E (β -спиронолактон): 7b-(ацетилтио)-17-гидрокси-3-оксо-прегн-4-ен-21-карбоновой кислоты γ -лактон – не более 0,3% (технологическая примесь);
- примесь F (канренон): 17-гидрокси-3-оксо-прегна-4,6-диен-21-карбокислота γ -лактон – не более 0,3% (продукт деградации);
- примесь C (кетолактон): 17-гидрокси-3-оксо-прегн-4-ен-21-карбоновой кислоты γ -лактон – не более 0,2% (промежуточный продукт);
- примесь D (ацетилдитио производное): 7 α -(ацетилдитио)-17-дигидрокси-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновой кислоты γ -лактон – не более 0,15 % (технологическая примесь);
- неспецифицированная примесь – не более 0,10%;
- сумма всех примесей – не более 0,7%.

В монографии Ph. Eur. приведена информация о возможных примесях спиронолактона (B, G, H).

В USP регламентирован контроль следующих примесей спиронолактона:

- родственное соединение спиронолактона B (related compound B): (2'R)-7 α -(ацетилтио)-5'H-спиро[андрост-4-ен-17,2'-фуран]-3,5'-дион – более 0,2%;
- родственное соединение спиронолактона A (канренон) (B (related compound A): (2'R)-3',4'-дигидроспиро[андрост-4,6-диен-17,2'(5'H)-фуран]-3,5'-дион – не более 0,2%;
- родственное соединение спиронолактона C (B (related compound C): (2'R)-3',4'-Дигидро-5'H-спиро[андрост-4-ен-17,2'-фуран]-3,5'-дион – не более 0,2%;
- родственное соединение спиронолактона D (B (related compound D): (2'R)-7 α -(ацетилдисульфанил)-3',4'-дигидро-5'H-спиро[андрост-4-ен-17,2'-фуран]-3,5'-дион – не более 0,3%;
- эпимер спиронолактона содержит смесь приблизительно 39% спиронолактона и 56% 7-эписпиронолактона: (2'R)-7 β -(ацетилтио)-3',4'-дигидро-5'H-спиро[андрост-4-ен-17,2'-фуран]-3,5'-дион – не более 0,3%;
- родственное соединение спиронолактона I (B (related compound I): S-[17 α -

(этоксиметил)-17-гидрокси-3-оксоандрост-4-ен-7 α -ил]этантоат – не более 0,1%;

- неспецифицированная примесь – не более 0,10%;
- сумма всех примесей – не более 1,0%.

Для фармацевтических субстанций спиронолактона родственное соединение С спиронолактона, родственное соединение D спиронолактона, эпимер спиронолактона, родственное соединение I спиронолактона являются технологически, то есть образуются в процессе синтеза, тогда как родственное соединение спиронолактона А (канренон) может как образовываться в процессе синтеза, так и являться продуктом деградации действующего вещества.

В обеих фармакопеях – Ph. Eur. и USP – контролируются одни и те же специфицированные примеси, хотя они обозначаются разными символами и в некоторых случаях имеют различающиеся пределы содержания.

Примесь А в Ph. Eur. соответствует родственному соединению В в USP. Обе примеси представляют собой Δ^{20} -спиронолактон, то есть аналог спиронолактона с нарушением насыщения в лактонном кольце. Относительное время удерживания этой примеси составляет около 0,95 по отношению к основному веществу в обеих фармакопеях. Максимально допустимое содержание $\leq 0,2\%$.

Примесь F в Ph. Eur., известная как канренон (canrenone), идентична родственному соединению А в USP. Это деградационный продукт

спиронолактона с конъюгированной двойной связью в кольце В стероидного ядра. Время удерживания – около 1,2, норма – 0,2% в обеих фармакопеях.

Примесь С в Ph. Eur. и родственное соединение С в USP – это альдон (aldone), то есть дегидратированный продукт без тиацетатной группы в положении 7. Относительное время удерживания – около 1,5, норма $\leq 0,2\%$.

Примесь D в Ph. Eur. и родственное соединение D в USP – это дисульфидное производное спиронолактона, содержащее связь –S–S– вместо –S–COCH₃. Время удерживания – около 1,6. Здесь наблюдается различие в допустимых пределах: в Ph. Eur. $\leq 0,15\%$, в USP $\leq 0,3\%$.

Примесь E в Ph. Eur. – это 7-эпимер спиронолактона, то есть изомер с обращенной конфигурацией при углероде C7 (7 β -вместо 7 α -заместителя). В USP эта примесь обозначена как Spironolactone Epimer Mixture RS, представляющая собой смесь, в которой преобладает 7-эпимер. Относительное время удерживания – около 1,7, допустимое содержание $\leq 0,3\%$ в обеих фармакопеях.

Примесь I в Ph. Eur. и родственное соединение I в USP – это S-[17 α -(этоксиметил)-17 β -гидрокси-3-оксоандрост-4-ен-7 α -ил] этантоат, производное с этоксиметильной группой в положении 17. Время удерживания – около 1,9, но пределы различаются: в Ph. Eur. – не более 0,5%, а в USP – не более 0,1%.