

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 002870 - 240215

Регистрационное удостоверение №

СОГЛАСОВАНО

Дата регистрации « ____ » 20 ____ г.

**БИ-СИ Фарма Б.В.
Кабелвех 37, 1014 ВА Амстердам, Нидерланды**

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

(номер)

Видора®

торговое наименование лекарственного препарата

Дросипренон + Этинилэстрадиол

международное непатентованное или химическое наименование

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг

лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания

СПЕЦИФИКАЦИЯ**Видора[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг****БИ-СИ Фарма Б.В., Нидерланды**

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Таблетки, содержащие активные вещества		
Описание	Визуальный	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.
Подлинность	ВЭЖХ	Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания основных пиков на хроматограмме стандартного раствора.
Средняя масса таблетки и однородность по массе*	ГФ XI	<i>Средняя масса:</i> 103 мг ± 10 % <i>Однородность по массе:</i> 18/20 таблеток – не более ± 7,5 %; 2/20 таблеток – не более ± 15 %.
Растворение	ОФС 42-0003-04 ВЭЖХ	Не менее 70 (Q) % дроспиренона должно перейти в раствор через 30 мин; Не менее 70 (Q) % этинилэстрадиола должно перейти в раствор через 30 мин.
Посторонние примеси	ВЭЖХ	<i>Примеси дроспиренона</i> любой единичной примеси – не более 0,3 %; сумма примесей – не более 1,0 %. <i>Примеси этинилэстрадиола</i> примесь В – не более 1,0 %; примесь б-кето – не более 1,0 %; любой другой единичной примеси – не более 0,5 %; сумма примесей – не более 3,0 %.
Остаточные органические растворители	ГХ	Метанол – не более 300 мкг/табл; метиленхлорид – не более 60 мкг/табл.

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория ЗА.
Однородность дозирования	ВЭЖХ, Евр.Ф. 2.9.40	Коэффициент приемлемости AV – не более 15.
Количественное определение	ВЭЖХ	От 95 % до 105 % от заявленного количества дроспиренона и этинилэстрадиола.
Таблетки плацебо		
Описание		Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.
Средняя масса таблетки и однородность по массе	ГФ XI	<i>Средняя масса:</i> 104,0 мг ± 10 % <i>Однородность по массе:</i> 18/20 таблеток – не более ± 7,5 %; 2/20 таблеток – не более ± 15 %.
Распадаемость	ГФ XI, с использованием дисков	Не более 15 мин в воде
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория ЗА.
Упаковка	По 21 таблетке, содержащей активные вещества и 7 таблеток плацебо в блистер из ПВХ/ПВДХ/Алюминиевой фольги; по 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.	
Маркировка	В соответствии с НД.	
Хранение	При температуре не выше 25 °C.	
Срок годности	2 года.	

*Данный показатель включен в НД в соответствии с требованиями, принятыми в РФ к стандартизации данной лекарственной формы и могут отсутствовать в сертификате анализа фирмы. Фирма гарантирует качество препарата по данным показателям.

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ**Видора[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг****БИ-СИ Фарма Б.В., Нидерланды****Состав на 1 активную таблетку**

Компонент	Количество, мг	Ссылка на стандарт*
<i>Ядро таблетки</i>		
<i>Действующие вещества:</i>		
Дроспиренон	3,00	Евр. Ф.
Этинилэстрадиол	0,03	Евр. Ф.
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Лактозы моногидрат	62,00	Евр. Ф.
Крахмал кукурузный	14,00	Евр. Ф.
Крахмал кукурузный прежелатинизированный	12,57	Евр. Ф.
Кросповидон (Пласдон XL10)	1,00	Евр. Ф.
Кросповидон (Пласдон XL)	2,50	Евр. Ф.
Повидон-К30	3,40	Евр. Ф.
Полисорбат-80	1,00	Евр. Ф.
Магния стеарат	0,50	Евр. Ф.
<i>Оболочка таблетки</i>		
Опадрай II желтый**	2,82	НД фирмы
<u>Номинальная масса таблетки</u>	<u>103,0 мг</u>	

* Фармакопея действующего издания.

**Опадрай II желтый содержит: поливиниловый спирт частично гидролизованный (Евр.Ф.) – 1,20 мг; макрогол 3350 (Евр.Ф.) – 0,61 мг; титана диоксид (Евр.Ф.) – 0,72 мг; тальк (Евр.Ф.) – 0,44 мг; краситель железа оксид желтый (Евр.Ф.) – 0,03 мг.

Состав на 1 таблетку плацебо

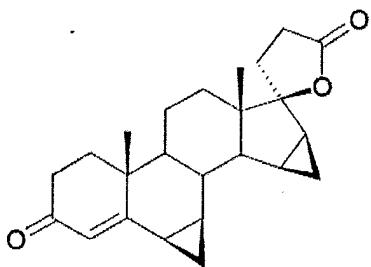
Компонент	Количество, мг	Ссылка на стандарт*
Ядро таблетки		
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Лактоза безводная	89,50	Евр. Ф.
Повидон-К30	10,00	Евр. Ф.
Магния стеарат	0,50	Евр. Ф.
Оболочка таблетки		
Опадрай II белый**	4,0	НД фирмы
<u>Номинальная масса таблетки</u>	<u>104,00 мг</u>	

* Фармакопея текущего издания.

**Опадрай белый содержит поливиниловый спирт частично гидролизованный (Евр.Ф.) – 1,6 мг; макрогол-3350 (Евр.Ф.) – 0,808 мг; титана диоксид (Евр.Ф.) – 1,00 мг; тальк (Евр. Ф.) – 0,592 мг.

Характеристика действующих веществ**Дроспиренон****Химическое название:**

1aR,5aR,5bS,7aS,8S,8aS,9aS,9bS,9cR,9dR)5a,7a-Диметил-
1,1a,5,5a,5b,6,7,7a,8a,9,9a,9b,9c,9d,-тетрадекагидро-3'Н-
спиро[циклогексапентадиена[1,2- α]фенантрен-8,2'фуран]-
3,5'(4Н,4'Н)-дион)

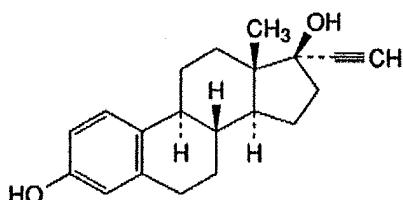
Структурная формула:

Эмпирическая формула: C₂₄H₃₀O₃

Молекулярная масса: 366,50

Этинилэстрадиол**Химическое название:**

19-Нор-17 α -прегна-1,3,5(10)-триен-20-ин-3,17-диол

Структурная формула:

Эмпирическая формула: C₂₀H₂₄O₂

Молекулярная масса: 296,41

Описание

Норма: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Метод: визуальный.

Подлинность

Норма: времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания основных пиков на хроматограмме стандартного раствора (см. раздел «Количественное определение»).

Метод: ВЭЖХ.

Средняя масса таблетки и однородность по массе

Норма:

Средняя масса:

103,0 мг ± 10 %

Однородность по массе:

18/20 таблеток – не более ± 7,5 %

2/20 таблеток – не более ± 15 %

Метод: (20 таблеток) ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Растворение

Норма: не менее 70 (Q) % дроспиренона и этинилэстрадиола должно перейти в раствор через 30 мин.

Метод: определение, оценка и интерпретация результатов – ОФС 42-0003-04.

Количественное определение высвободившихся дроспиренона и этинилэстрадиола проводят методом ВЭЖХ.

Стандарты и реагенты:

Вода, качества Milli Q

Ацетонитрил для ВЭЖХ

Дроспиренон EP CRS или USP RS

Этинилэстрадиол EP CRS

Условия растворения

Аппарат : лопастная мешалка;

скорость вращения : 50 об/мин;

среда растворения : вода дегазированная;

объем среды растворения : 900 мл;

температура : $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$;

время : 30 мин.

Приготовление растворовСтандартный раствор этинилэстрадиола

Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин или до полного растворения, прибавляют 20 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация около 0,6 мг/мл).

Срок годности полученного раствора – 15 дней при температуре 2-8°C.

Стандартный раствор дроспиренона

Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца дроспиренона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин или до полного растворения, прибавляют 45 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры. До метки объем раствора не доводят.

Срок годности полученного раствора – 15 дней при температуре 2-8 °C.

Смешанный стандартный раствор

1 мл стандартного раствора этинилэстрадиола помещают в колбу со стандартным раствором дроспиренона, доводят объем смеси водой до метки и перемешивают (концентрация дроспиренона – около 0,6 мг/мл, этинилэстрадиола – около 0,006 мг/мл).

Срок годности полученного раствора – 48 ч при температуре 4 °C.

Стандартный раствор

1 мл смешанного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация дроспиренона – около 3 мкг/мл, этинилэстрадиола – около 0,03 мкг/мл).

Готовят 2 стандартных раствора S₁ и S₂.

Срок годности стандартного раствора – 48 ч при температуре 4 °C.

Методика проведения анализа

Одну таблетку помещают в сосуд со средой, термостатированной при температуре (37,0±0,5) °C и включают мешалку. Через 30 мин из каждого сосуда отбирают по 10 мл среды и фильтруют через мембранный фильтр PTFE с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата (*испытуемый раствор*).

Срок годности испытуемого раствора – 24 ч при комнатной температуре, в инжекторе раствор может сохраняться в течение 48 ч при температуре 4 °C).

Подвижная фаза

Готовят дегазированную любым удобным способом смесь ацетонитрила и воды (45:55 о/о).

Хроматографические условия

Колонка : Gemini C18, 4,6 мм × 150 мм, 3 мкм или аналогичная;
скорость потока : 1,0 мл/мин;

температура колонки : 30 °C;
 температура инжектора : 4 °C;
 детектор : дроспиренон: УФ, 270 нм,
 этинилэстрадиол: флуоресцентный детектор
 с длиной волны возбуждения 285 нм
 и длиной волны испускания 310 нм;
 вводимый объем : 200 мкл;
 время анализа : 15 мин.

Методика

Перед началом анализа стабилизируют хроматографическую систему не менее 30 мин. Вводят подвижную фазу в качестве холостого раствора. Вводят по 1 объему стандартных растворов S_1 и S_2 . Рассчитывают фактор отклика (концентрация раствора (мг/мл)/площадь пика) и определяют отношение между двумя факторами. Отношение между факторами должно быть в интервале 0,97-1,03. Хроматографируют последовательно еще 5 объемов стандартного раствора S_1 , вычисляют среднее значение площадей пиков из 6 введений, проверяют параметры пригодности хроматографической системы. Вводят испытуемый раствор, стандартный раствор S_1 и еще раз холостой раствор.

Проверка пригодности хроматографической системы

Хроматографическую систему считают пригодной, если для стандартного раствора выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение площадей пиков дроспиренона и этинилэстрадиола должно быть не более 3,0 %;
- фактор асимметрии пиков дроспиренона и этинилэстрадиола должен быть не более 2,0;
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пикам дроспиренона и этинилэстрадиола должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

Расчет

Вычисляют количество перешедшего в раствор дроспиренона в % (X) по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 900 \times P \times 100}{S_0 \times 100 \times 200 \times L \times 100} = \frac{S \times a_0 \times 9 \times P}{S_0 \times 200 \times L}$$

где: S - площадь пика дроспиренона на хроматограмме испытуемого раствора;
 S_0 - площадь пика дроспиренона на хроматограмме стандартного раствора;
 a_0 - навеска стандартного образца дроспиренона, мг;
 P - содержание дроспиренона в стандартном образце, %;
 L - заявленное содержание дроспиренона, мг/таблетку;

Вычисляют количество перешедшего в раствор этинилэстрадиола в % (X) по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 900 \times P \times 100}{S_0 \times 50 \times 100 \times 200 \times L \times 100} = \frac{S \times a_0 \times 9 \times P}{S_0 \times 10000 \times L}$$

где: S - площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора;
 S_0 - площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора;
 a_0 - навеска стандартного образца этинилэстрадиола, мг;
 P - содержание этинилэстрадиола в стандартном образце, %;
 L - заявленное содержание этинилэстрадиола, мг/таблетку;

Посторонние примесиНорма:*Примеси дроспиренона:*

Любой единичной примеси : не более 0,3 %;

сумма примесей : не более 1,0 %.

Примеси этинилэстрадиола:

Примесь В : не более 1,0 %;

6-кетоэтинилэстрадиол : не более 1,0 %;

любой другой единичной примеси : не более 0,5 %;

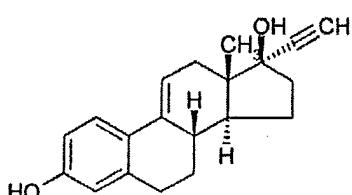
сумма примесей : не более 3,0 %.

Метод: ВЭЖХ.

Идентифицированные примеси:

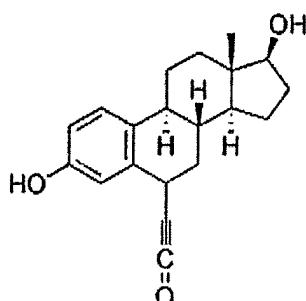
1. Примесь В этинилэстрадиола:

19-нор-17 α -прегна-1,3,5(10),9(11)-тетраен-20-ин-3,17-диол



2. Примесь 6-кетоэтинилэстрадиол:

6-кетоэтинилэстрадиол



Стандарты и реактивы

Вода качества Milli Q

Ацетонитрил для ВЭЖХ

Метанол для ВЭЖХ

Дроспиренон EP CRS или USP RS

Этинилэстрадиол EP CRS

Плацебо порошок для активных таблеток (поставляется фирмой)

Примесь дроспиренона RC03, стандарт фирмы

Примесь В этинилэстрадиола, стандарт фирмы

Приготовление растворов

Растворитель

Смесь ацетонитрила, воды и метанола в соотношении 40:40:20, о/о/о.

Раствор плацебо активных таблеток

Около 2 г порошка плацебо для активных таблеток помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 5 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, центрифицируют при 11000 об/мин в течение 15 мин. Надосадочную жидкость используют в качестве раствора плацебо.

Раствор дроспиренона 12 мг/мл

12 мг стандартного образца дроспиренона помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 1 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком до полного растворения.

Исходный раствор дроспиренона

Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дроспиренона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают. Срок годности полученного раствора – 11 дней при хранении при комнатной температуре.

Исходный раствор этинилэстрадиола

Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают. Срок годности полученного раствора – 11 дней при хранении при комнатной температуре.

Смешанный стандартный раствор

3 мл исходного раствора дроспиренона и 1 мл исходного раствора этинилэстрадиола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят

объем раствора растворителем до метки и перемешивают (*концентрация – 12 мкг/мл дроспиренона и 4 мкг/мл этинилэстрадиола*). Срок годности полученного раствора – 11 дней при хранении при комнатной температуре.

Стандартный раствор

5 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (*концентрация – 1,2 мкг/мл дроспиренона и 0,4 мкг/мл этинилэстрадиола*). Срок годности полученного раствора – 11 дней при хранении при комнатной температуре.

Исходный раствор примеси В этинилэстрадиола

5 мг стандартного образца примеси В этинилэстрадиола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (*концентрация – 4 мкг/мл примеси В этинилэстрадиола*). Срок годности раствора – 2 мес при комнатной температуре. Данный раствор не используют для количественного определения примеси В.

Исходный раствор примеси дроспиренона RC03

5 мг стандартного образца примеси дроспиренона RC03 помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают.

3 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (*концентрация – 12 мкг/мл примеси дроспиренона RC03*). Срок годности

раствора – 2 месяца при комнатной температуре. Данный раствор не используют для количественного определения примеси дроспиренона RC03.

Раствор для проверки разрешения

По 5 мл исходного раствора примеси В, исходного раствора примеси дроспиренона RC03 и смешанного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (*концентрация примеси дроспиренона RC03 – 1,2 мкг/мл, дроспиренона – 1,2 мкг/мл, примеси В этинилэстрадиола - 0,4 мкг/мл, этинилэстрадиола - 0,4 мкг/мл*). Срок годности раствора – 2 мес при комнатной температуре. Данный раствор не используют для количественного определения.

Раствор для проверки чувствительности

2 мл раствора для проверки разрешения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (*концентрация примеси дроспиренона RC03 – 0,24 мкг/мл, дроспиренона – 0,24 мкг/мл, примеси В этинилэстрадиола - 0,08 мкг/мл, этинилэстрадиола - 0,08 мкг/мл*). Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор 1 (для определения примесей этинилэстрадиола)

Отбирают 20 таблеток, определяют среднюю массу. Таблетки растирают в порошок. Около 2,0 г (точная масса) порошка помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 5 мл растворителя и встряхивают до получения однородной смеси. Затем обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин и центрифугируют при 11000 об/мин в течение 5 – 10 мин. Надосадочную жидкость используют в качестве испытуемого раствора для определения примесей этинилэстрадиола. Срок годности полученного раствора – 66 ч при температуре 4 °C.

Испытуемый раствор 2 (для определения примесей дроспиренона)

Для определения примесей дроспиренона 1 мл надосадочной жидкости помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Срок годности полученного раствора – 66 ч при температуре 4 °C.

Подвижная фаза

Ацетонитрил и вода, в соответствии с программами градиента

Градиент подвижной фазы для определения примесей дроспиренона

Время (мин)	% Вода	% Ацетонитрил
0	80	20
10	65	35
30	62	38
37	50	50
75	50	50
80	20	80
85	20	80
90	80	20
95	80	20

Градиент подвижной фазы для определения примесей этинилэстрадиола

Время (мин)	% Вода	% Ацетонитрил
0	80	20
10	65	35
30	62	38
37	50	50
45	50	50
50	20	80
55	20	80
60	80	20
65	80	20

Хроматографические условия

Колонка	:	Zorbax Bonus RP, 4,6 × 250 мм, 5 мкм или аналогичная;
предколонка	:	C18; 4 x 3 мм или аналогичная;
скорость потока	:	1,0 мл/мин;
температура колонки	:	30 °C;
температура инжектора	:	4 °C;
детектор	:	- УФ (220 нм) для 6-кетоэтинилэстрадиола, - УФ (240 нм) для дросперенона и его примесей, - флуоресцентный детектор (ФЛД) для определения этинилэстрадиола и его примесей (длина волны возбуждения 285 нм, длина волны испускания 310 нм);
вводимый объем	:	200 мкл;
Время записи	:	65 мин для определения примесей этинилэстрадиола,
хроматограммы		95 мин для определения примесей дросперенона.

Методика

Вводят в хроматограф последовательно равные объемы растворов в следующем порядке:

- растворитель (1 инъекция)
 - раствор плацебо (1 инъекция)
 - раствор для проверки разрешения (1 инъекция)
 - раствор для проверки чувствительности (1 инъекция)
 - стандартный раствор (5 инъекций)
 - испытуемый раствор (1 инъекция)
 - ацетонитрил (1 инъекция)

- стандартный раствор (1 инъекция)
- раствор дроспиренона 12 мг/мл (1 инъекция)

Идентификация примесей

- примесь дроспиренона RC03 идентифицируют по относительному времени удерживания при длине волны 240 нм;
- примесь 6-кетоэтилэстрадиола идентифицируют по относительному времени удерживания при длине волны 220 нм;
- примесь В этинилэстрадиола идентифицируют по относительному времени удерживания с помощью ФЛД.

Неидентифицированные примеси, зарегистрированные на хроматограмме, полученной с ФЛД, рассчитывают относительно пика этинилэстрадиола.

Неидентифицированные примеси зарегистрированные на хроматограмме, полученной при 240 нм, рассчитывают относительно пика дроспиренона.

Неидентифицированные примеси, зарегистрированные на хроматограмме, полученной при 220 нм, которые отсутствуют на хроматограмме раствора дроспиренона (концентрация 12 мкг/мл) рассчитывают относительно пика этинилэстрадиола.

В случае наличия пиков неидентифицированных примесей с одинаковым относительным временем удерживания на хроматограммах, полученных при различных способах детектирования, расчет ведут по той хроматограмме, на которой пик примеси имеет большую площадь.

Относительные времена удерживания

Примеси дроспиренона			Примеси этинилэстрадиола		
Соединение	RRT	λ	Соединение	RRT	λ
RC02	1,02	240 нм	6-а-гидрокситинилэстрадиол	0,37	FLD
RC03	1,06	240 нм	6-кетоэтинилэстрадиол	0,64	220 нм
Дроспиренон	1,00	240 нм	Примесь В	0,97	FLD
----	----		Этинилэстрадиол	1,00	FLD

Относительный фактор отклика

Примеси дросперинона			Примеси этинилэстрадиола		
Соединение	RRF	λ	Соединение	RRF	λ
RC03	2,77	240 нм	6-кетоэтинилэстрадиол	2,28	220 нм
Другие примеси	1,00	240 нм	Примесь В	0,11	FLD
----			Другие примеси	1,00	FLD

Проверка пригодности хроматографической системы

Хроматографическую систему считают пригодной, если выполняются следующие условия:

На хроматограмме раствора для проверки разрешения:

- разрешение между пиками дросперенона и примеси RC03 (при 240 нм) не менее 1,5;
- разрешение между пиками примеси В и этинилэстрадиола (ФЛД) - более 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности:

- соотношения сигнал/шум (S/N) для пиков примеси В этинилэстрадиола (ФЛД) и примеси RC03 дросперенона (при 240 нм) должны быть более 10/1.

На хроматограммах стандартного раствора:

- факторы асимметрии пиков дросперенона (при 240 нм) и этинилэстрадиола (ФЛД) не более 1,5.
- относительное стандартное отклонение площадей пиков этинилэстрадиола (ФЛД) и дросперенона (при 240 нм) не более 5 % (при 5 последовательных введениях, и после введения испытуемого раствора);
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пикам дросперенона (при 240 нм) и этинилэстрадиола (ФЛД), должна быть не менее 50000 теоретических тарелок.

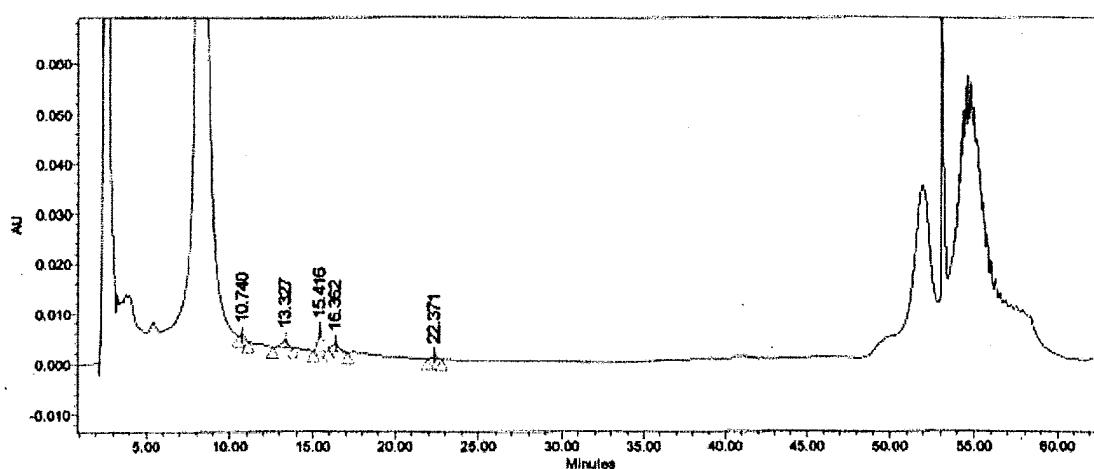


Рис. 1. Хроматограмма раствора плацебо. УФ-детектор, 240 нм

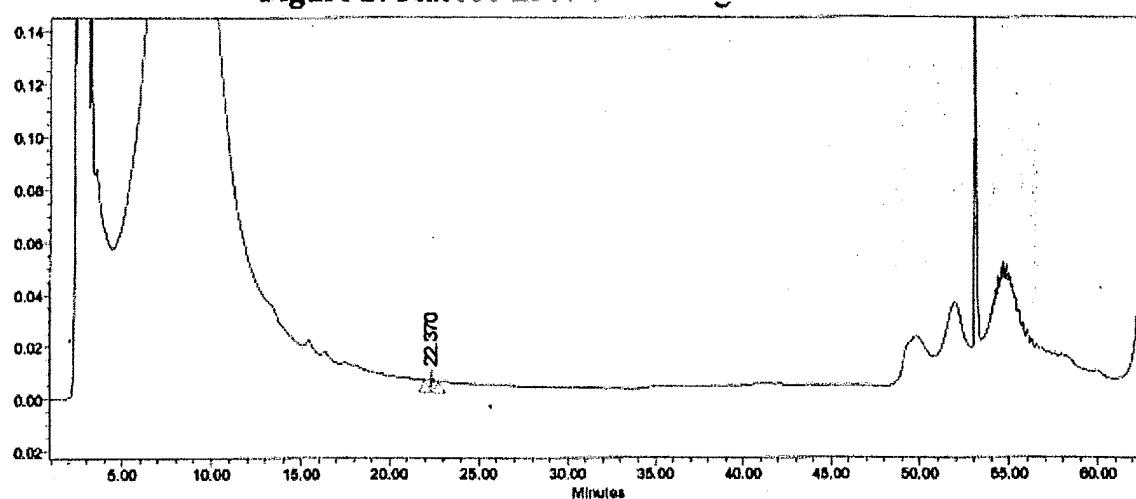


Рис. 2. Хроматограмма раствора плацебо (УФ-детектор, 220 нм)

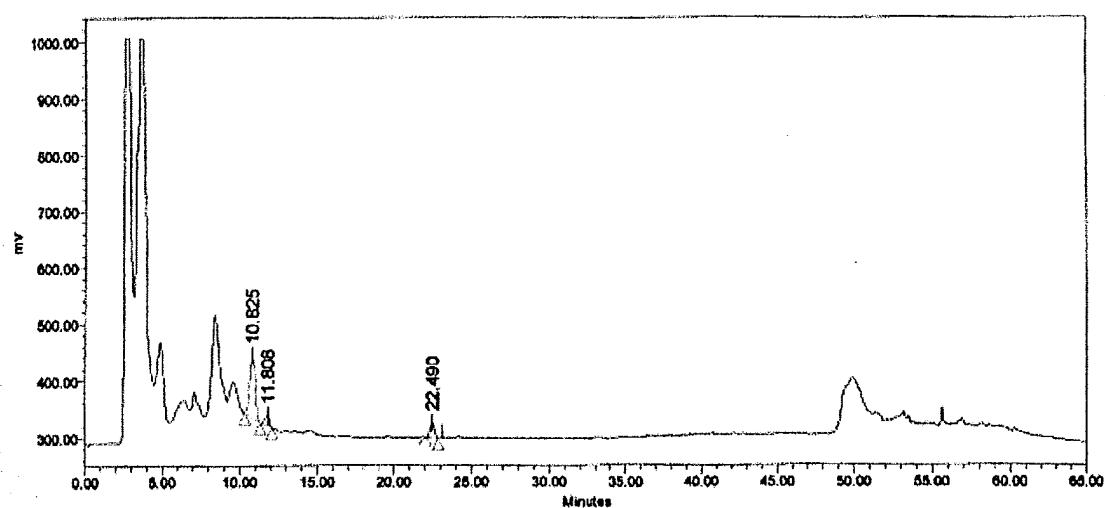


Рис. 3. Хроматограмма раствора плацебо. Флуоресцентный детектор.

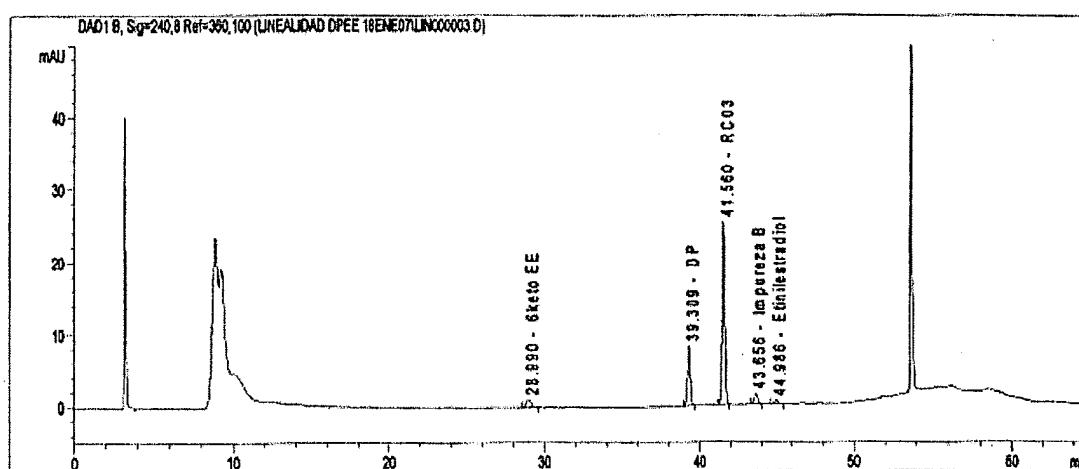


Рис. 4. Хроматограмма стандартного раствора, УФ-детектор, 240 нм

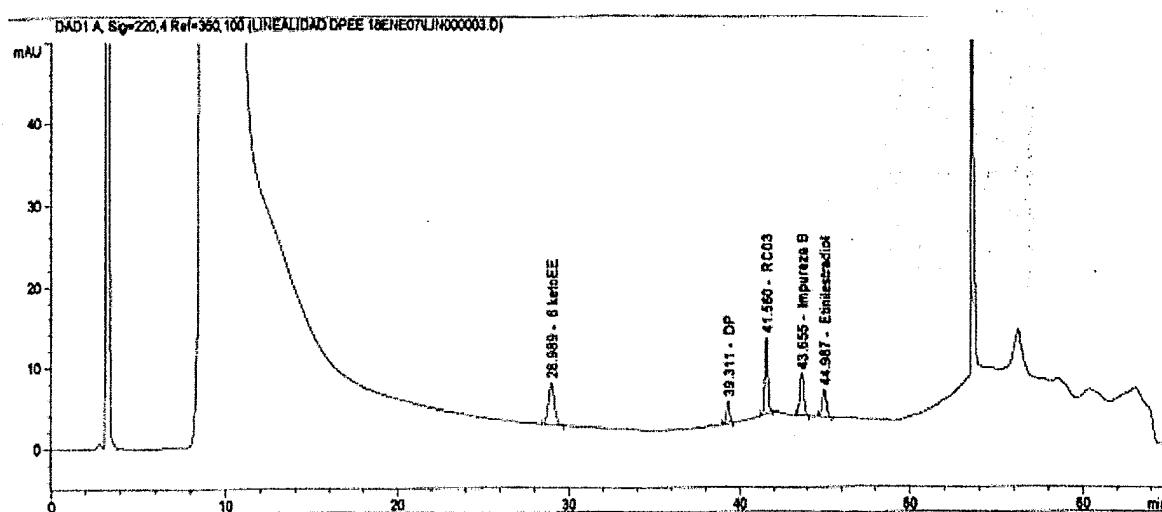


Рис. 5. Хроматограмма стандартного раствора, УФ-детектор, 220 нм

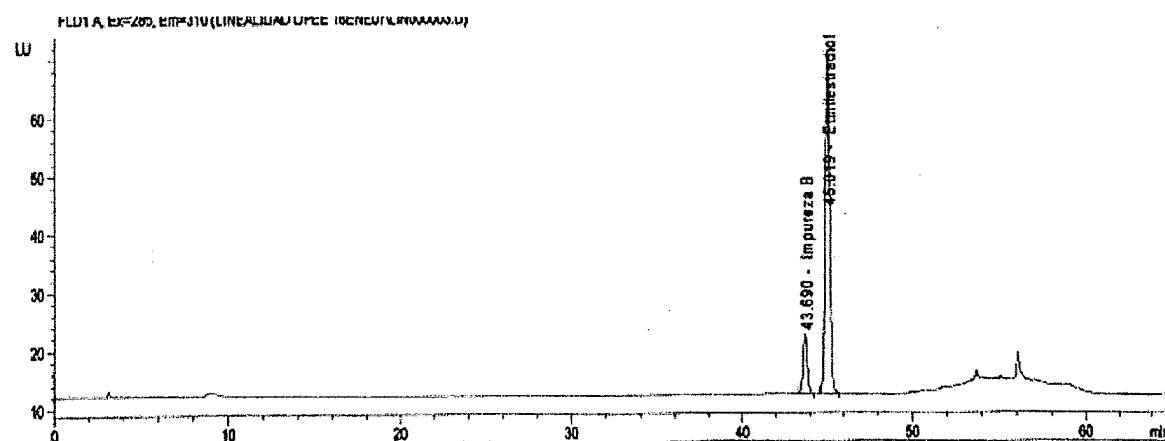


Рис. 6. Хроматограмма стандартного раствора, флуоресцентный детектор,

Содержание любой единичной примеси дроспиренона в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 3 \times 5 \times 5 \times 50 \times G \times P \times 100}{S_0 \times 50 \times 50 \times 50 \times a \times 100 \times L \times RRF} = \frac{S \times a_0 \times 3 \times G \times P}{S_0 \times a \times 100 \times L \times RRF}$$

где: S - площадь пика примеси дроспиренона на хроматограмме испытуемого раствора (при 240 нм);

S_0 - площадь пика дроспиренона на хроматограмме стандартного раствора (при 240 нм);

a_0 - навеска стандартного образца дроспиренона, мг;

a - навеска порошка растертых таблеток, мг;

G - средняя масса таблетки, мг;

P - содержание дроспиренона в стандартном образце, %;

L - заявленное количество дроспиренона в таблетке, мг;

RRF - относительный фактор отклика, табличная величина.

Сумму примесей дроспиренона вычисляют путем сложения единичных примесей. Примеси, содержание которых составляет менее 0,1 %, не учитывают.

Содержание любой единичной примеси этинилэстрадиола в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 1 \times 5 \times 5 \times G \times P \times 100}{S_0 \times 50 \times 50 \times 50 \times a \times 100 \times L \times RRF} = \frac{S \times a_0 \times G \times P}{S_0 \times a \times 5000 \times L \times RRF}$$

где: S - площадь пика примеси этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора (при 220 нм для 6-кетоэтинилэстрадиола, ФЛД для других примесей);

S_0 - площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора (при 220 нм для 6-кетоэтинилэстрадиола, ФЛД для других примесей);

- a_0 - навеска стандартного образца этинилэстрадиола, мг;
 a - навеска порошка растертых таблеток, мг;
 G - средняя масса таблетки, мг;
 P - содержание этинилэстрадиола в стандартном образце, %;
 L - заявленное количество этинилэстрадиола в таблетке, мг;
 RRF - относительный фактор отклика, табличная величина.

Сумму примесей этинилэстрадиола вычисляют путем сложения отдельных примесей. Примеси, содержание которых составляет менее 0,1 %, не учитывают.

Остаточные органические растворители

Норма:

- Метанол : не более 300 мкг/таблетку;
 метиленхлорид : не более 60 мкг/таблетку.

Метод: ГХ.

Реактивы и стандарты

Вода качества Milli Q

Метанол для хроматографии

Метиленхлорид для хроматографии

Диметилсульфоксид для хроматографии

Приготовление растворов

Испытуемый раствор

Отбирают 20 таблеток, определяют среднюю массу, растирают таблетки в порошок. Около 50 мг (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают во флакон системы headspace вместимостью 20 мл, прибавляют 6 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон. Готовят два флакона с препаратом. Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор

480 мкл метанола и 50 мкл метиленхлорида (точно отмеренные объемы) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, содержащую 50 мл диметилсульфоксида, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают (концентрация около 26,6 мкг/мл метиленхлорида и 152 мкг/мл метанола).

1 мл полученного раствора помещают во флакон системы «headspace» вместимостью 20 мл, прибавляют 5 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон.

Раствор для проверки пригодности

0,7 мл стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают.

1 мл полученного раствора помещают во флакон системы «headspace» вместимостью 20 мл, прибавляют 5 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон.

Хроматографические условия

- | | | |
|-----------------|---|---|
| Колонка | : | CP-Select 624 CB, 60 м x 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм с неподвижной фазой 6 % цианопропилфенил – 94 % метилполисилоксан или аналогичная; |
| детектор | : | пламенно-ионизационный; |
| газ-носитель | : | гелий или азот; |
| скорость потока | : | 1,2 мл/мин; |

деление потока : 1:10;
 температура : инжектор – 140 °C,
 детектор – 250 °C;
 колонка - начальная температура – 40 °C в
 течение 10 мин, затем со скоростью
 10 °C/мин до 220 °C, выдерживают
 10 мин;
 вводимый объем : 1 мл газовой фазы;
 время прогона : 38 мин.

Параметры системы «head space»:

температура : образца – 80 °C,
 шприца – 90 °C,
 Время уравновешивания флакона : 20 мин

Методика

Хроматографируют 1 мл газовой фазы раствора для проверки пригодности, определяют разрешающую способность и чувствительность хроматографической системы, идентифицируют пики по временам удерживания – время удерживания пика метанола около 7,6 мин, пика метиленхлорида – около 13,2 мин. Далее для проверки пригодности хроматографической системы вводят в хроматограф 6 равных объемов стандартного раствора. После проверки пригодности хроматографической системы хроматографируют 2 объема испытуемого раствора и рассчитывают содержание растворителей в мкг/таблетку.

Проверка пригодности хроматографической системы

на хроматограммах раствора для проверки пригодности:

- разрешение между пиками метанола и метиленхлорида должно быть не менее 1,0;
- отношение сигнала к шуму (S/N) для пика метанола должно быть не менее

5, а для пика метиленхлорида – не менее 3.

на хроматограммах стандартного раствора:

- относительное стандартное отклонение площадей пиков метанола и метиленхлорида должно быть не более 15 %;
- фактор асимметрии для пиков метиленхлорида и метанола должен быть не более 2,0.

Расчет

Содержание каждого из растворителей в мкг/таблетку (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times v_0 \times d \times 6 \times P \times G \times 1000}{S_0 \times 250 \times 10 \times 6 \times a \times 100}$$

где: S - площадь пика растворителя на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика соответствующего растворителя на хроматограмме стандартного раствора;

v_0 - объем растворителя, взятый для приготовления стандартного раствора, мл;

d - плотность соответствующего растворителя:

метанол = 791 мг/мл, метиленхлорид = 1326,6 мг/мл;

a - навеска препарата, мг;

G - средняя масса таблетки.

P чистота соответствующего растворителя, %;

Микробиологическая чистота

Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 160, категория 3А.

Однородность дозирования

Норма: коэффициент приемлемости AV – не более 15.

Метод: ВЭЖХ.

Испытание проводят по Евр.Ф. 2.9.40 методом ВЭЖХ, в условиях, описанных в разделе «Количественное определение» с использованием следующего испытуемого раствора:

Испытуемый раствор

Каждую из 10 таблеток помещают в отдельную мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1 мл воды и перемешивают до полного распада таблетки. Прибавляют 5 мл ацетонитрила и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки. Затем центрифугируют при 7000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость используют в качестве испытуемого раствора.

Содержание дроспиренона в процентах (X) от заявленного количества в каждой отдельной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 5 \times 10 \times P \times 100}{S_0 \times 100 \times 10 \times 100 \times L} = \frac{S \times a_0 \times P}{S_0 \times 20 \times L}$$

где: S - площадь пика дроспиренона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика дроспиренона на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 - навеска стандартного образца дроспиренона, мг;

P - содержание дроспиренона в стандартном образце, %;

Содержание этинилэстрадиола в процентах (X) от заявленного количества в 1 таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 5 \times 10 \times P \times 100}{S_0 \times 50 \times 100 \times 10 \times 100 \times L} = \frac{S \times a_0 \times P}{S_0 \times 1000 \times L}$$

где: S - площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме

стандартного раствора;

a_0 - навеска стандартного образца этинилэстрадиола, мг;

P - содержание этинилэстрадиола в стандартном образце, %;

Коэффициент приемлемости (AV) вычисляют по формуле:

$$AV = |M - X_{cp}| + k \times s,$$

где:

M – опорное значение:

$M = X_{cp}$, если $98,5 \% \leq X_{cp} \leq 101,5 \%$:

$M = 98,5 \%$, если $98,5 \% < X_{cp}$;

$M = 101,5 \%$, если $X_{cp} > 101,5 \%$;

k – константа приемлемости ($k = 2,4$ при испытании на 10 таблетках и $k = 2,0$ при испытании на 30 таблетках);

s – стандартное отклонение, рассчитанное по формуле:

$$s = \left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - X_{cp})^2}{n-1} \right]^{1/2}$$

Требования выполняются, если коэффициент приемлемости для 10 таблеток не превышает 15. Если коэффициент больше, чем 15, то испытание проводят на следующих 20 таблетках. Требования считаются выполненными если коэффициент приемлемости, рассчитанный для 30 таблеток, меньше или равен 15 и все результаты находятся в пределах от $0,75 * M$ до $1,25 * M$.

Количественное определение

Норма: от 95,0 до 105,0 % от заявленного количества дроспиренона и этинилэстрадиола.

Метод: ВЭЖХ.

Стандарты и реактивы:

Вода качества Milli Q

Ацетонитрил для ВЭЖХ

Дроспиренон EP CRS

Этинилэстрадиол EP CRS

Порошок плацебо активных таблеток

Приготовление растворов

Растворитель

Смесь равных объемов воды и ацетонитрила.

Исходный раствор дроспиренона

Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца дроспиренона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, прибавляют 45 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и не доводят объем раствора до метки.

Срок годности раствора – 15 дней при температуре 2-8 °C.

Исходный раствор этинилэстрадиола

Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца этинилэстрадиола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, прибавляют 20 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 15 дней при температуре 2-8 °C.

Исходный стандартный раствор

1 мл исходного раствора этинилэстрадиола помещают в колбу с исходным раствором дроспиренона, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация – 600 мкг/мл дроспиренона и 6 мкг/мл этинилэстрадиола).

Срок годности раствора – 15 дней при температуре 2-8 °C.

Стандартный раствор

100 мг порошка плацебо активных таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл исходного стандартного раствора и около 3 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор центрифугируют при 7000 об/мин в течение 5-10 мин и используют надосадочную жидкость в качестве стандартного раствора (концентрация – 300 мкг/мл дроспиренона и 2 мкг/мл этинилэстрadiола). Готовят 2 раствора STD1 и STD2. Срок годности раствора – 15 дней при температуре 2-8 °C.

Контрольный раствор

100 мг порошка плацебо активных таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют около 3 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор центрифугируют при 7000 об/мин в течение 5-10 мин и используют надосадочную жидкость в качестве контрольного раствора.

Срок годности раствора – 24 ч при комнатной температуре.

Испытуемый раствор

10 таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5-10 мл воды и перемешивают до полного распада таблеток. Обрабатывают ультразвуком, аккуратно добавляя 50 мл ацетонитрила и продолжают обработку ультразвуком в течение 10-20 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки. Затем центрифугируют при 7000 об/мин в течение 15 мин. Надосадочную жидкость используют в качестве испытуемого раствора.

Срок годности раствора – 24 ч при комнатной температуре.

Подвижная фаза

Готовят дегазированную смесь ацетонитрила и воды в соотношении 40:60 (о/о).

Хроматографические условия

Колонка	:	4,6 × 150 мм, Gemini C18, 3 мкм или аналогичная;
скорость потока	:	1,0 мл/мин;
температура колонки	:	30 °C;
детектор	:	УФ, 210 нм;
вводимый объем	:	25 мкл;
Время записи хроматограммы	:	20 мин.

Методика

Вводят в хроматограф последовательно равные объемы растворов в следующем порядке:

- контрольный раствор (1 инъекция)
- стандартный раствор STD1 (1 инъекция)
- стандартный раствор STD2 (1 инъекция)

Вычисляют фактор отклика (концентрация мг/мл/площадь пика) для STD1 и STD2 и определяют отношение между двумя факторами.

Эта величина должна быть от 0,98 до 1,02.

- стандартный раствор STD1 (4 инъекции) Результаты 5 введений STD1 используют для проверки пригодности хроматографической системы.
- испытуемый раствор 1 (2 инъекции)
- испытуемый раствор 2 (2 инъекции)
- стандартный раствор STD1 (1 инъекция)

Вычисляют фактор отклика (концентрация мг/мл/площадь пика) для этой инъекции и определяют отношение между полученным фактором и средним фактором отклика, рассчитанным для 5 предыдущих введений STD1. Эта величина должна быть от 0,98 до 1,02.

- контрольный раствор (1 инъекция).

Примечание:

В состав таблетки входит полисорбат 80, который может спорадически давать широкий пик, интерферирующий с пиками дроспиренона и этинилэстрадиола. В этом случае необходимо провести повторное определение и первый результат не учитывать.

Проверка пригодности хроматографической системы

- Разрешение между пиками дроспиренона и этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора STD1 должно быть не менее 2,0.
- Относительное стандартное отклонение площадей пиков дроспиренона и этинилэстрадиола из 5 введений стандартного раствора STD1 должно быть не менее 2,0 %.
- Фактор асимметрии пиков дроспиренона и этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора STD1 должен быть не более 2,0..
- Эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пикам дроспиренона и этинилэстрадиола, на хроматограмме стандартного раствора STD1 должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

Расчет

Содержание дроспиренона в процентах (X) от заявленного количества в 1 таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 5 \times 100 \times P \times 100}{S_0 \times 100 \times 10 \times 10 \times 100 \times L} = \frac{S \times a_0 \times P}{S_0 \times 20 \times L}$$

где: S - площадь пика дроспиренона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика дроспиренона на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 - навеска стандартного образца дроспиренона, мг;

L - заявленное количество дроспиренона в таблетке, мг;

P - содержание дроспиренона в стандартном образце, %;

Содержание этинилэстрадиола в процентах (*X*) от заявленного количества в 1 таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 5 \times 100 \times P \times 100}{S_0 \times 50 \times 100 \times 10 \times 10 \times 100 \times L} = \frac{S \times a_0 \times P}{S_0 \times 1000 \times L}$$

где: *S* - площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме испытуемого раствора;

S₀ - площадь пика этинилэстрадиола на хроматограмме стандартного раствора;

a₀ - навеска стандартного образца этинилэстрадиола, мг;

L - заявленное количество этинилэстрадиола в таблетке, мг;

P - содержание этинилэстрадиола в стандартном образце, %;

ТАБЛЕТКИ «ПЛАЦЕБО»

Описание

Норма: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Метод: визуальный.

Средняя масса таблетки и однородность по массе

Норма:

Средняя масса:

104,0 мг ± 7,5 %

Однородность по массе:

18/20 таблеток – не более ± 7,5 %

2/20 таблеток – не более ± 15 %

Метод: ГФ XI, вып. 2, с. 154 (20 таблеток).

Распадаемость

Норма: не более 15 мин в воде.

Метод: ГФ XI, вып. 2, с. 154, с использованием дисков.

Микробиологическая чистота

Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 160, категория 3А.

Упаковка

По 21 таблетке, содержащей активные вещества и 7 таблеток плацебо в блистер из ПВХ/ПВДХ/Алюминиевой фольги;
по 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Маркировка

На блистере на русском языке указывают торговое название препарата, МНН действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, номер серии, «годен до...».

На картонной пачке на русском языке указывают: торговое название препарата, МНН действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, количество таблеток в упаковке, название фирмы-производителя, страна производителя, наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, способ применения, условия отпуска из аптек, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», «Внимательно прочитайте инструкцию перед приемом препарата», «Препарат содержит лактозу», номер регистрационного удостоверения, номер серии, дату изготовления, «годен до ...», штрих-код.

Хранение

При температуре не выше 25 °C.

Срок годности

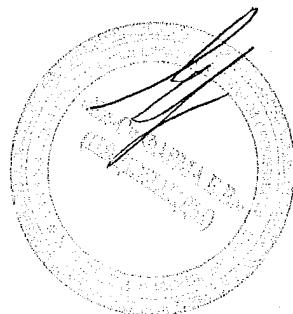
2 года.

Примечания:

1. Реактивы и титрованные растворы, приведенные в настоящей нормативной документации, описаны в соответствующих разделах ГФ XII, ч. 1.
2. Фирма гарантирует безвозмездную поставку всех стандартных образцов, необходимых для контроля качества препарата в РФ.

Глава представительства
БИ-СИ Фарма Б.В.

Е.В. Сергачева



МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 002870 - 240215

Пришли и пренумеровано и скреплено
печатью - <u>25</u> при эт. (ов).
Должност. ФИО <u>Г. О. Устюгов</u>
Согласовано <u>21</u> 20/5 г.
(подпись) <u>С. С. Костин</u>
М.П.

Пришли и пренумеровано и скреплено
печатью - 25 при эт. (ов).

Должност. ФИО Г. О. Устюгов

М.П.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002870-140715
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № ЛП-002870

Дата регистрации «24» февраля 2015 г.

**БИ-СИ Фарма Б.В.
Кабелвех 37, 1014 ВА Амстердам, Нидерланды**

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

ЛП-002870-240215

(номер)

Видора®

(торговое наименование лекарственного средства)

Дроспиренон + Этинилэстрадиол

(международное непатентованное или группированное (химическое) наименование лекарственного средства)

**таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
3 мг + 0,03 мг**

(лекарственная форма, дозировка)

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 140715 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Регистрационное удостоверение № ЛП-002870-240215 Дата регистрации «24» февраля 2015 г.</p> <p>БИ-СИ Фарма Б.В. Кабелвех 37, 1014 ВА Амстердам, Нидерланды</p>	<p>ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Регистрационное удостоверение № ЛП-002870-240215 Дата регистрации «24» февраля 2015 г.</p> <p>Эксэлтис Хелскеа С.Л. Кайе Квинтанапайя 2, 4 этаж, 28050 Мадрид, Испания</p>

Старая редакция	Новая редакция
(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)	(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания
ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)	ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания
УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ	УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ
(ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)	(ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания
ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ	ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ
КАЧЕСТВА	КАЧЕСТВА
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания

Глава представительства
БИ-СИ Фарма Б.В.

Е.В. Сергачева



МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-002870-161215

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № ЛП-002870

Дата регистрации «24» февраля 2015 г.

Эксэлтис Хелскеа С.Л.
Кайе Квинтанапайя 2, 4 этаж, 28050 Мадрид, Испания

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

ЛП-002870-240215

(номер)

Видора®

(торговое наименование лекарственного средства)

Дроспиренон + Этинилэстрадиол

(международное непатентованное или группированное (химическое) наименование
лекарственного средства)

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
3 мг + 0,03 мг

(лекарственная форма, дозировка)

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 161215 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Маркировка</p> <p>На блистере на русском языке указывают торговое название препарата, МНН действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, номер серии, «годен до...».</p> <p>На картонной пачке на русском языке указывают: торговое название препарата,</p>	<p>Маркировка</p> <p>На блистере на русском языке указывают торговое название препарата, защищенное знаком ®, международные непатентованные названия действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, номер серии, «годен до...».</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>МНН действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, количество таблеток в упаковке, название фирмы-производителя, страна производителя, наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, способ применения, условия отпуска из аптек, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», «Внимательно прочтайте инструкцию перед приемом препарата», «Препарат содержит лактозу, номер регистрационного удостоверения, номер серии, дату изготовления, «годен до ...», штрих-код.</p>	<p>На картонной пачке на русском языке указывают: торговое название препарата, защищенное знаком ®, международные непатентованные названия действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, количество таблеток в упаковке, название фирмы-производителя, страна производителя, наименование, адрес и логотип (на латинице) юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, способ применения, условия отпуска из аптек, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», «Внимательно прочтайте инструкцию перед приемом препарата», «Препарат содержит лактозу, номер регистрационного удостоверения, номер серии, дату изготовления, «годен до ...», штрих-код, производственный код(ы) (цифровые и штриховые).</p>

Глава представительства
«Эксэлтис Хелскеа С.Л.»

Е.В. Сергачева



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-002870-130716

СОГЛАСОВАНО

Регистрационное удостоверение № ЛП-002870

Дата регистрации «24» февраля 2015 г.

Эксэлтис Хелскеа С.Л.
Кайе Квинтанапайя 2, 4 этаж, 28050 Мадрид, Испания

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

ЛП-002870-240215

(номер)

Видора®

(торговое наименование лекарственного средства)

Дроспиренон + Этинилэстрадиол

(международное непатентованное или группированное (химическое) наименование лекарственного средства)

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
3 мг + 0,03 мг

(лекарственная форма, дозировка)

Изменение № 3

13 07 16

Дата внесения Изменения «___» 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Остаточные органические растворители	Остаточные органические растворители
<u>Норма:</u>	<u>Норма:</u>
Метанол - не более 300 мкг/таблетку;	Метанол - не более 300 мкг/таблетку;
<u>Метиленхлорид</u> - не более 60 мкг/таблетку.	<u>Метиленхлорид</u> - не более 60 мкг/таблетку.
<u>Метод:</u> ГХ.	<u>Метод:</u> ГХ.
<i>Реактивы и стандарты</i>	<i>Реактивы и стандарты</i>
Вода качества Milli Q	Диметилсульфоксид для хроматографии
Метанол для хроматографии	Вода качества Milli Q
Метиленхлорид для хроматографии	Метанол для хроматографии
Диметилсульфоксид для хроматографии.	Метиленхлорид для хроматографии

Старая редакция	Новая редакция
<p><u>Приготовление растворов</u></p> <p><i>Испытуемый раствор</i></p> <p>Отбирают 20 таблеток, определяют среднюю массу, растирают таблетки в порошок. Около 50 мг (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают во флакон системы headspace вместимостью 20 мл, прибавляют 6 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон. Готовят два флакона с препаратом. Раствор используют свежеприготовленным.</p>	<p>Стандартная смесь растворителей класс 1 USP или ЕР (при отсутствии данного стандарта используют бензол для хроматографии и 1,1,1-трихлорэтан для хроматографии)</p>
<p><i>Стандартный раствор</i></p> <p>480 мкл метанола и 50 мкл метиленхлорида (точно отмеренные объемы) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, содержащую 50 мл диметилсульфоксида, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают (концентрация около 26,6 мкг/мл метиленхлорида и 152 мкг/мл метанола).</p>	<p>Стандартная смесь растворителей класс 2 А USP или ЕР (при отсутствии данного стандарта используют метиленхлорид для хроматографии и ацетонитрил для хроматографии).</p>
<p>1 мл полученного раствора помещают во флакон системы «headspace» вместимостью 20 мл, прибавляют 5 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон.</p>	<p><u>Приготовление растворов</u></p> <p><i>Исходный стандартный раствор смеси растворителей класс 1</i></p> <p>1,0 мл стандартной смеси растворителей класс 1 USP помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 20 мл воды, прибавляют 9,0 мл диметилсульфоксида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.</p>
<p><i>Раствор для проверки пригодности</i></p> <p>0,7 мл стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают.</p>	<p>При отсутствии стандартной смеси растворителей класс 1 USP используют раствор в диметилсульфоксиде, содержащий бензол (10 мг/мл) и 1,1,1-трихлорэтана (50 мг/мл).</p>
<p>1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают.</p>	<p><i>Стандартный раствор смеси растворителей класс 1</i></p> <p>1,0 мл исходного стандартного раствора смеси растворителей класс 1 помещают во флакон системы headspace, содержащий 5,0 мл воды, и тщательно укупоривают флакон.</p>
<p>1 мл полученного раствора помещают во флакон системы «headspace» вместимостью 20 мл, прибавляют 5 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон.</p>	<p><i>Раствор для проверки пригодности класс 1</i></p> <p>1,0 мл стандартного раствора смеси растворителей класс 1 помещают во флакон системы headspace, содержащий 5,0 мл исходного испытуемого раствора, и тщательно укупоривают флакон.</p>
	<p>*При отсутствии стандартной смеси растворителей класс 2 USP используют раствор в диметилсульфоксиде, содержащий метиленхлорид (600 мкг/мл) и</p>

Старая редакция	Новая редакция
<u>Хроматографические условия</u>	ацетонитрил (410 мкг/мл).
<p>Колонка : CP-Select 624 CB, 60 м x 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм с неподвижной фазой 6 % цианопропилфенил – 94 % метилполисилоксан или аналогичная; детектор: пламенно-ионизационный; газ-носитель: гелий или азот; скорость потока: 1,2 мл/мин; деление потока: 1:10; температура:</p> <p>инжектор – 140 °C, детектор – 250 °C;</p> <p>колонка - начальная температура – 40 °C в течение 10 мин, затем со скоростью 10 °C/мин до 220 °C, выдерживают 10 мин; вводимый объем: 1 мл газовой фазы; время прогона: 38 мин.</p>	<p><i>Стандартный раствор смеси растворителей класс 2</i></p> <p>1,0 мл исходного стандартного раствора смеси растворителей класс 2 помещают во флакон системы headspace, содержащий 5,0 мл воды, и тщательно укупоривают флакон.</p> <p><i>Исходный испытуемый раствор</i></p> <p>Около 250 мг (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл диметилсульфоксида, встряхивают, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают.</p>
<p><u>Параметры системы «head space»:</u></p> <p>Температура: образца – 80 °C, шприца – 90 °C;</p> <p>Время уравновешивания флакона: 20 мин.</p>	<p><i>Испытуемый раствор</i></p> <p>5 мл исходного испытуемого раствора помещают во флакон системы headspace вместимостью 20 мл, прибавляют 1 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон. Готовят два флакона с препаратом. Раствор используют свежеприготовленным.</p>
<p><u>Методика</u></p> <p>Хроматографируют 1 мл газовой фазы раствора для проверки пригодности, определяют разрешающую способность и чувствительность хроматографической системы, идентифицируют пики по временам удерживания – время удерживания пика метанола около 7,6 мин, пика метиленхлорида – около 13,2 мин. Далее для проверки пригодности хроматографической системы вводят в хроматограф 6 равных объемов стандартного раствора. После проверки пригодности хроматографической системы хроматографируют 2 объема испытуемого раствора и рассчитывают содержание растворителей в мкг/таблетку.</p>	<p><i>Исходный стандартный раствор</i></p> <p>48 мкл метанола и 5 мкл метиленхлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, содержащей 200 мл диметилсульфоксида, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают.</p>
<p><u>Проверка пригодности хроматографической системы</u></p> <p>на хроматограммах раствора для проверки пригодности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разрешение между пиками метанола и 	<p><i>Испытуемый раствор с добавлением стандарта</i></p> <p>5,0 мл исходного испытуемого раствора помещают во флакон системы headspace вместимостью 20 мл, прибавляют 1 мл исходного стандартного раствора и тщательно укупоривают флакон.</p>
	<p><i>Стандартный раствор</i></p> <p>1,0 мл исходного стандартного раствора помещают во флакон системы headspace вместимостью 20 мл, прибавляют 5,0 мл диметилсульфоксида и тщательно укупоривают флакон.</p> <p><u>Хроматографические условия</u></p> <p>Колонка : DB-624, 30 м x 0,53 мм,</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>метиленхлорида должно быть не менее 1,0;</p> <ul style="list-style-type: none"> - отношение сигнала к шуму (S/N) для пика метанола должно быть не менее 5, а для пика метиленхлорида – не менее 3. <p>на хроматограммах стандартного раствора:</p> <ul style="list-style-type: none"> - относительное стандартное отклонение площадей пиков метанола и метиленхлорида должно быть не более 15 %; - фактор асимметрии для пиков метиленхлорида и метанола должен быть не более 2,0. <p><u>Расчет</u></p> <p>Содержание каждого из растворителей в мкг/таблетку (X) вычисляют по формуле:</p> $X = \frac{S \times v_0 \times d \times 6 \times P \times G \times 1000}{S_0 \times 250 \times 10 \times 6 \times a \times 100}$ <p>где:</p> <p>S - площадь пика растворителя на хроматограмме испытуемого раствора;</p> <p>S_0 - площадь пика соответствующего растворителя на хроматограмме стандартного раствора;</p> <p>v_0 - объем растворителя, взятый для приготовления стандартного раствора, мл;</p> <p>d - плотность соответствующего растворителя: метанол = 791 мг/мл, метиленхлорид = 1326,6 мг/мл;</p> <p>a - навеска препарата, мг;</p> <p>G - средняя масса таблетки;</p> <p>P - чистота соответствующего растворителя, %;</p>	<p>толщина пленки 3 мкм, или аналогичная; детектор: пламенно-ионизационный; газ-носитель: гелий; скорость потока: 35 см/с; деление потока: 5:1; температура: инжектор – 140 °C, детектор – 250 °C; колонка - начальная температура – 40 °C в течение 20 мин, затем со скоростью 10 °C/мин до 240 °C, выдерживают 20 мин; вводимый объем: 1 мл газовой фазы; время прогона: 38 мин.</p> <p><u>Параметры системы «head space»:</u></p> <p>Температура:</p> <p>образца – 80 °C, шприца – 90 °C, линии переноса – 130 °C;</p> <p>Время:</p> <p>ГХ цикл – 75 мин, уравновешивания флякона - 60 мин, повышения давления – 3 мин, введения – 0,05 мин, удаления – 0,2 мин.</p> <p><u>Проверка пригодности хроматографической системы</u></p> <p><u>На хроматограмме раствора проверки пригодности класс 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - отношение сигнал/шум (S/N) для пика 1,1,1-трихлорэтана должно быть не менее 5, а для пика бензола – не менее 3. - отношение сигнал/шум (S/N) для остальных пиков должно быть не менее 3. <p><u>На хроматограмме стандартного раствора смеси растворителей класс 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - разрешение между пиками ацетонитрила и метиленхлорида на хроматограмме для проверки пригодности 2 должно быть не менее 1,0; <p><u>На хроматограмме стандартного раствора:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - относительное стандартное отклонение для площадей пиков метанола и метиленхлорида ($n=5$) должно быть не более 15 %;

Старая редакция	Новая редакция
	<p>- фактор асимметрии для пиков метиленхлорида и метанола должен быть не более 2,0.</p> <p><u>Расчет</u></p> <p>Содержание каждого из растворителей в мкг/таблетку (X) вычисляют по формуле:</p> $X = \frac{S \times v_0 \times d \times 1 \times 25 \times 6 \times P \times G \times 1000}{(S_0 - S) \times 250 \times 10 \times 6 \times a \times 5 \times 100}$ <p>где:</p> <p>S - площадь пика растворителя на хроматограмме испытуемого раствора;</p> <p>S_0 - площадь пика соответствующего растворителя на хроматограмме испытуемого раствора с дополнением стандарта;</p> <p>v_0 - объем растворителя, взятый для приготовления стандартного раствора, мл;</p> <p>d - плотность соответствующего растворителя: метанол = 791 мг/мл, метиленхлорид = 1326,6 мг/мл;</p> <p>a - навеска препарата, мг;</p> <p>G - средняя масса таблетки;</p> <p>P - чистота соответствующего растворителя, %.</p>
<p>Маркировка</p> <p>На блистере на русском языке указывают торговое название препарата, защищенное знаком ®, международные непатентованные названия действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, номер серии, «годен до...».</p> <p>На картонной пачке на русском языке указывают:</p> <p>торговое название препарата, защищенное знаком ®, международные непатентованные названия действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, количество таблеток в упаковке, название фирмы-производителя, страна производителя, наименование, адрес и логотип юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, способ применения,</p>	<p>Маркировка</p> <p>На блистере на русском языке указывают торговое название препарата, защищенное знаком ®, международные непатентованные названия действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, номер серии, «годен до...», логотип (на латинице) юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, Последовательность приема таблеток указана стрелками.</p> <p>На картонной пачке на русском языке указывают: торговое название препарата, защищенное знаком ®, международные непатентованные названия действующих веществ, дозировки действующих веществ, лекарственную форму, количество таблеток в упаковке, название фирмы-производителя, страна производителя, наименование, адрес</p>

Старая редакция	Новая редакция
условия отпуска из аптек, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», «Внимательно прочитайте инструкцию перед приемом препарата», «Препарат содержит лактозу», номер регистрационного удостоверения, номер серии, дату изготовления, «годен до ...», штрих-код, производственный код(ы) (цифровые и штриховые).	и логотип (на латинице) юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, способ применения, условия отпуска из аптек, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», «Внимательно прочитайте инструкцию перед приемом препарата», «Препарат содержит лактозу», номер регистрационного удостоверения, номер серии, дату изготовления, «годен до ...», штрих-код, производственный код(ы) (цифровые и штриховые).
Хранение При температуре не выше 25 °C.	Хранение При температуре не выше 30 °C.
Срок годности 2 года	Срок годности 3 года

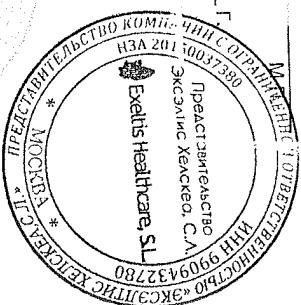
Глава представительства
«Эксэлтис Хелскеа С.Л.»

Е.В. Сергачева



рощего и пронумеровано и скреплено
п р з ч а т ъ ю — л и м о г (о в) .

МИНЗДРАВ РОССИИ	
ЛП-002870-130716	
Положено	ФИО
(подпись)	<i>Согласовано</i>



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002870-221116
СОГЛАСОВАНО

Регистрационное удостоверение № ЛП-002870

Дата регистрации «24» февраля 2015 г.

Эксэлтис Хелскеа С.Л.
Кайе Квантанапайя 2, 4 этаж, 28050 Мадрид, Испания

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

ЛП-002870-240215

(номер)

Видора®

(торговое наименование лекарственного средства)

Дроспиренон + Этинилэстрадиол

(международное непатентованное или группированное (химическое) наименование лекарственного средства)

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
3,0 мг + 0,03 мг

(лекарственная форма, дозировка)

Изменение № 4

221116

Дата внесения Изменения « ____ » 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ</p> <p>МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</p> <p>РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ</p> <p>Регистрационное удостоверение</p> <p>№ ЛП-002870-240215</p> <p>Дата регистрации «24» февраля 2015 г.</p> <p>Эксэлтис Хелскеа С.Л.</p> <p>Кайе Квантанапайя 2, 4 этаж, 28050</p> <p>Мадрид, Испания</p> <p>(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)</p>	<p>ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ</p> <p>МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</p> <p>РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ</p> <p>Регистрационное удостоверение</p> <p>№ ЛП-002870-240215</p> <p>Дата регистрации «24» февраля 2015 г.</p> <p>Эксэлтис Хелскеа С.Л.</p> <p>Авенида Миралкампо, 7, Полигоно</p> <p>Индустриаль Миралкампо, 19200 Асукеа-де-Энарес, Гвадалахара, Испания.</p> <p>(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)</p>

Старая редакция	Новая редакция
НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ	НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ
ЛП-002870-240215	ЛП-002870-240215
(номер)	(номер)
Видора®	Видора®
(торговое наименование лекарственного средства)	(торговое наименование лекарственного средства)
Дроспиренон + Этинилэстрадиол	Дроспиренон + Этинилэстрадиол
(международное непатентованное или группировочное (химическое) наименование лекарственного средства)	(международное непатентованное или группировочное (химическое) наименование лекарственного средства)
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3,0 мг + 0,03 мг	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3,0 мг + 0,03 мг
(лекарственная форма, дозировка)	(лекарственная форма, дозировка)
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания
ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)	ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания
УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)	УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания
ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ	ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ
КАЧЕСТВА	КАЧЕСТВА
Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания	Лабораториос Леон Фарма С.А., Испания

Глава представительства
«Эксэлтис Хелскеа С.Л.»

Е.В. Сергачева



Прошито и прошито и скреплено
печатью 2 листа(ов).

МИНЗДРАВ РОССИИ	
Должно <u>ФИО</u> <u>Б. О. Сернокозеев</u>	
(подпись)	ЛП-002870-221116 СОГЛАСОВАНО 20.06.2016 г.

