**Гидрокортизон, таблетки ФС**

**Гидрокортизон, таблетки**

**Hydrocortisoni tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гидрокортизон, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гидрокортизона C21H30O5.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

1. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гидрокортизона на хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона (раздел «Количественное определение»).

*2.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр испытуемого образца, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гидрокортизона.

*Испытуемый раствор*. К порошку растертых таблеток, содержащему около 50,0 мг гидрокортизона добавляют 15 мл гексана. Декантируют гексан и экстрагируют остаток сначала с 10 мл гексана, а затем с 10 мл свободного от перекисей эфира, и отбрасывают экстракты. Добавляют к полученному остатку 25 мл этанола и нагревают в течение 15 минут, часто помешивая, фильтруют, выпаривают спиртовой экстракт на водяной бане досуха. Используют полученный остаток.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество гидрокортизона, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения:  | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения со средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации гидрокортизона около 0,0055 %.

*Раствор стандартного образца гидрокортизона.* Около 44 мг (точная навеска) стандартного образца гидрокортизона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в спирте и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Переносят 1 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём средой растворения до метки. Переносят 2,5 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора средой до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гидрокортизона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 248 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество гидрокортизона, перешедшее в раствор, в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца гидрокортизона; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца гидрокортизона, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гидрокортизона в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гидрокортизона в стандартном образце гидрокортизона, %. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % гидрокортизона C21H30O5.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20,0 мг гидрокортизона, растворяют в растворителе, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор стандартного образца гидрокортизона.* Растворяют 2 мг стандартного образца гидрокортизона в 1,0 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мг стандартного образца преднизолона (примесь А), 2 мг кортизона (примесь В), 8 мг стандартного образца гидрокортизона ацетата (примесь С) и 6 мг 11-деоксикортизола ( примесь F), растворяют в 40 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 2 мг стандартного образца гидрокортизона для идентификации пиков (содержит примеси D, E, G, H, I и N) в 1,0 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры.

Примечание.

Примесь А: 11β,17,21-Тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион, CAS 50-24-8;

примесь В: 17,21-Дигидроксипрегн-4-ен-3,11,20-трион, CAS 53-06-5;

примесь С: (11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил)ацетат, CAS 50-03-3;

 примесь D: 6β,11β,17,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион, CAS 53-35-0;

 примесь Е: 11β,17,21-Тригидроксипрегна-4,6-диен-3,20-дион, CAS 600-99-7;

 примесь F: 17,21-Дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион, CAS 152-58-9;

 примесь G: 11β,17,21-Тригидрокси-3-оксопрегн -4-ен-20-аль, CAS 14760-49-7;

 примесь Н: 7α,11β,17,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион;

 примесь I: 11β,14,17,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион, CAS 103795-84-2

 примесь N: 11β,17,21-Тригидрокси-21-(11β,17,21-тригидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил)прегн-4-ен-3,20-дион.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0– 18 | 74 | 26 |
| 18–32 | 74→55 | 26→45 |
| 32–48 | 55→30 | 45→75  |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков примесей, раствор сравнения, стандартный раствор, раствор стандартного образца гидрокортизона и испытуемый раствор.

 *Идентификация примесей.* Для идентификации пиков D, E, G, H, I и N используются хроматограммы раствора для идентификации пиков примесей и прилагаемая к стандартному образцу гидрокортизона для идентификации пиков. Для идентификации пиков А, В, С и F используется хроматограмма стандартного раствора.

*Относительное время удерживания соединений*. Гидрокортизон – 1 (около 24 мин); примесь D – около 0,2; примесь Н – около 0,3; примесь I – около 0,5; примесь G – около 0,8; примесь Е – около 0,86; примесь А – около 0,96; примесь В– около 1,1; примесь F– около 1,4; примесь С– около 1,5; примесь N– около 1,7.

*\*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками нидрокортизона и примесью А должно быть не менее 3,0.

 *Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 1,8; примесь E – 2,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

– площадь пика примесей С, D, E и I не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площадь пика примеси F не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси А и В не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси Н и N не должна превышать 1,5 кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двадцатикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Подвижная фаза  (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—метанол—тетрагидрофуран—н-бутилхлорид, насыщенный водой—н-бутилхлорид 30:35:70:475:475.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг гидрокортизона, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, встряхивают с 30 мл раствора стандартного образца преднизолона, доводят объём раствора до метки тем же растворителем, центрифугируют. Для анализа используют надосадочную жидкость.

 *Раствор стандартного образца преднизолона.* Растворяют 85 мг стандартного образца преднизолона в 1 л хлороформа, насыщенного водой. *Раствор стандартного образца гидрокортизона*. В колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца гидрокортизона, встряхивают с 30 мл раствора стандартного образца преднизолона и доводят объём раствора до метки тем же растворителем .

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300× 3,9 мм, силикагель для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца гидрокортизона.

*Относительные времена удерживания соединений.* Гидрокортизон – 1 (около 14 мин); преднизолон – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона :

– *разрешение* (*R*) между пиками гидрокортизона и преднизолона должно быть не менее 3,0;

– *относительное стандартное отклонение* гидрокортизона должно быть не более 2,0.

Содержание гидрокортизона C21H30O5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика гидрокортизона хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гидрокортизона на хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца гидрокортизона, мг; |
|  | *P* | − | содержание гидрокортизона в стандартном образце гидрокортизона, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество гидрокортизона в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В герметичных упаковках.

\* Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.