**Флудрокортизона ацетат, ФС**

**таблетки**

**Флудрокортизон,**

**таблетки**

**Fludrocortisoni acetas,**

**tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества флудрокортизона ацетата C23H31FO6.

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

**Подлинность**

1. *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ*). Вода—метанол—хлороформ 1:14:85.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, содержащей около 1 мг флудрокортизона ацетата, прибавляют 10 мл ацетона, встряхивают в течение 3 мин и центрифугируют.

Раствор стандартного образца *флудрокортизона ацетата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг стандартного образца флудрокортизона ацетата, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (2 мкг) и раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата(2 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата.

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

Во избежание сорбции флудрокортизона ацетата используют стеклянную посуду и мембранные фильтры из капрона или политетрафторэтилена гидрофильного с размером пор 0,45 мкм, проверенные на адсорбционную способность.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают объединенный образец таблеток. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации флудрокортизона ацетата около 1,2 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца флудрокортизона ацетата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата, полученного в испытании «Количественное определение», и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца флудрокортизона ацетата и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500∙F∙5∙3}{S\_{0}∙L·n·50∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙3}{S\_{0}∙L·n·50}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика флудрокортизона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика флудрокортизона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца флудрокортизона ацетата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание флудрокортизона ацетата в стандартном образце флудрокортизона ацетата, %; |
|  | *n* | **–** | количество таблеток в объединенном образце; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество флудрокортизона ацетата в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) флудрокортизона ацетата C23H31FO6.

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

Все растворы, содержащие флудрокортизона ацетат, защищают от света и используют свежеприготовленным.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 400:600.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.* К навеске порошка растертых таблеток, содержащей около 2,5 мг флудрокортизона ацетата, прибавляют 10,0 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, центрифугируют в течение 30 мин при 14000 об/мин и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг стандартного образца кортизона ацетата, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика флудрокортизона ацетата. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

− *разрешение (Rs)* между пиками флудрокортизона ацетата и кортизона ацетата должно быть не менее 2,0;

− *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика флудрокортизона ацетата должно составлять не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

− *фактор асимметрии пика* (*As*) флудрокортизона ацетата должен быть не более 2,0;

− *эффективность хроматогафической колонки (N)*, рассчитанная по пику флудрокортизона ацетата, должна составлять не менее 7000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

− площадь пика любой примеси не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

− суммарная площадь пиков примесей не должна превышать трехкратную площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика флудрокортизона ацетата на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* К одной таблетке прибавляют 5,0 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, отстаивают в течение 15 мин и фильтруют надосадочную жидкость. При необходимости полученный фильтрат разводят растворителем до концентрации флудрокортизона ацетата около 0,02 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца флудрокортизона ацетата и испытуемый раствор.

Содержание флудрокортизона ацетата C23H31FO6 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙5·5}{S\_{0}∙L·50·50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L·100}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика флудрокортизона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика флудрокортизона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца флудрокортизона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание флудрокортизона ацетата в стандартном образце флудрокортизона ацетата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество флудрокортизона ацетата в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,5 мг флудрокортизона ацетата, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца флудрокортизона ацетата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца флудрокортизона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца флудрокортизона ацетата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата:

− *фактор асимметрии пика* (*As*) флудрокортизона ацетата должен составлять не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика флудрокортизона ацетата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флудрокортизона ацетата, должна составлять не менее 7000 теоретических тарелок.

Содержание флудрокортизона ацетата C23H31FO6 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20}$$

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

**Хранение.** В защищенном от света месте.