**Метилпреднизолон, ФС**

**таблетки**

**Метилпреднизолон,**

**таблетки**

**Methylprednisolonum,**

**tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества метилпреднизолона C22H30O5.

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

**Подлинность**

*1.*Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 300 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца метилпреднизолона (раздел «Растворение»).

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*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 с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку (в случае дозировок менее 16 мг используют объединённую пробу из нескольких таблеток, содержащую не менее 16 мг метилпреднизолона). Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации метилпреднизолона около 16 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца метилпреднизолона.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца метилпреднизолона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл спирта 96 % и доводят объем раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,6 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца метилпреднизолона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 246 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙1,6}{A\_{0}∙L∙100∙10}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1,44}{A\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца метилпреднизолона; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца метилпреднизолона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание метилпреднизолона в стандартном образце метилпреднизолона, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество метилпреднизолона в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) метилпреднизолона C22H30O5.

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

*Растворитель.* Фосфорная кислота концентрированная—вода—ацетонитрил 1:500:500.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота—тетрагидрофуран—ацетонитрил—вода 1:15:100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота—тетрагидрофуран—ацетонитрил 1:15:1000.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 30 мг метилпреднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл переносят 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 3 мг стандартного образца метилпреднизолона для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D, E, F, G, H, I), растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: 17,21-Дигидрокси-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,11,20-трион, CAS 91523-05-6;

примесь В: 11β,20-Дигидрокси-6α-метил-3-оксопрегна-1,4,17(20)-триен-21-аль;

примесь С: 11β-Гидрокси-6α-метиландроста-1,4-диен-3,17-дион, CAS 61919-52-6;

примесь D: 11β,20-Дигидрокси-6α-метил-3-оксопрегна-1,4,17(20)-триен-21-аль, CAS 1338549-02-2;

примесь Е: 11β-Гидрокси-6α-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17β-карбоновая кислота, CAS 229019-44-7;

примесь F: 11β,17,21-Тригидрокси-6α-метилпрегн-4-ен-3,20-дион, CAS 1625-39-4;

примесь G: 17,21-Дигидрокси-6α-метилпрегна-1,4,9(11)-триен-3,20-дион, CAS 93269-35-3;

примесь Н: 11β,17,21-Тригидрокси-6β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион, CAS 18462-27-6;

примесь I: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 14 | 83 | 17 |
| 14 – 30 | 83 → 52 | 17 → 48 |
| 30 – 31 | 52 → 83 | 48 → 17 |
| 31 – 35 | 83 | 17 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Метилпреднизолон −1 (около 11 мин), примесь В – около 0,85; примесь Н – около 0,88; примесь А – около 0,92; примесь F – около 1,1; примеси G и I – около 1,54; примесь С – около 1,7; примесь Е – около 1,9; примесь D (изомер 1) – около 2,1; примесь D (изомер 2) – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

− *разрешение (Rs)* между пиками примеси А и метилпреднизолона должно быть не менее 1,7;

− *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками метилпреднизолона и примеси F должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

− *фактор асимметрии пика* (*As*) метилпреднизолона должен быть не более 1,5;

− *эффективность хроматографической системы (N)*, рассчитанная по пику метилпреднизолона, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика метилпреднизолона должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей:*

− площадь пика каждой из примесей A, B, С, D, E, F и H не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

− суммарная площадь пиков примесей G и I не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

− площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

− суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 15-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в подходящую мерную колбу, прибавляют растворитель, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации метилпреднизолона около 0,16 мг/мл.

*Раствор стандартного образца метилпреднизолона.* Около 16 мг (точная навеска) стандартного образца метилпреднизолона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 15 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца метилпреднизолона и испытуемый раствор.

Содержание метилпреднизолона C22H30O5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙100}$$

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

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА—ПФБ 700:300.

*Раствор стандартного образца метилпреднизолона.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца метилпреднизолона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика метилпреднизолона. |

Хроматографируют раствор стандартного образца метилпреднизолона и испытуемый раствор.

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

− *фактор асимметрии пика* (*As*) метилпреднизолона должен быть не более 1,5;

− *эффективность хроматографической системы (N)*, рассчитанная по пику метилпреднизолона, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика метилпреднизолона должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание метилпреднизолона C22H30O5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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