**Метилпреднизолон ФС**

**Метилпреднизолон**

**Methylprednisolonum Вводится впервые**

11β,17,21-Тригидрокси-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C22H30O5 | М. м. 374,47 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % метилпреднизолона C22H30O5 в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в этаноле 96 %, мало растворим в ацетоне и метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метилпреднизолона.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

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

*3. Качественная реакция.* К 2 мг субстанции добавляют 2 мл серной кислоты, встряхивают; через 5 мин должно появиться интенсивно красное окрашивание. Просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм; должна наблюдаться коричневато-красная флуоресценция. К полученному раствору добавляют 10 мл воды и встряхивают, должна наблюдаться желтовато-зелёная флуоресценция.

**Удельное вращение.** От +97 до +103 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в воде ОФС «Поляриметрия»).

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

*Растворитель.* Фосфорная кислота—ацетонитрил—вода 0,1:50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота—тетрагидрофуран—ацетонитрил—вода 0,1:1,5:10:90.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота—тетрагидрофуран—ацетонитрил 0,1:1,5:100.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3 мг стандартного образца метилпреднизолона для проверки пригодности хроматографической системы, (содержащего примеси А, В, С, D, E, F, G, H, I) растворяют в растворителе и доводят объём 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,17,21,21-тетрагидрокси-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Примесь С: 11β-гидрокси-6α-метиландроста-1,4-диен-3,17-дион, CAS 61919-52-6.

Примесь D: 11β,17,20-тригидрокси-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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии** (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–14 | 83 | 17 |
| 14–30 | 83→52 | 17→48 |
| 30- 46 | 52→83 | 48→17 |
| 46- 60 | 83 | 17 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу метилпреднизолона для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Метилпреднизолон – 1 (около 12 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 2,10; примесь D (изомер 2) – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси A и метилпреднизолона должно быть не менее 1,7;

– *разрешение (RS)* между пиками примеси F и метилпреднизолона должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси D (сумма двух изомеров) не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

– суммарная площадь пиков примесей G и I не должна превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков каждой из примесей В и Н не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площади пиков каждой из примесей С, Е, F не должна превышать 0,15 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

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

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца метилпреднизолона и испытуемый раствор.

Содержание метилпреднизолона C22H30O5 в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика метилпреднизолона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора стандартного образца метилпреднизолона; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца метилпреднизолона, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание метилпреднизолона в стандартном образце метилпреднизолона, %. |

**Хранение.** В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте, при температуре 2-8 °С.

\*Приводится для информации.