МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метилпреднизолона натрия сукцинат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Methylprednisoloni natrii succinatis liophylisatum pro solutione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метилпреднизолона натрия сукцинат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит метилпреднизолона натрия сукцинат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метилпреднизолона C22H30O5.

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

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

**Время растворения.** Не более 1 мин (ОФС «Время растворения»). К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Раствор, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 7,0 до 8,0 (5 % раствор препарата, ОФС «Ионометрия»).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Растворы защищают от действия света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 20:280:700.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—ПФ 100:900.

*Испытуемый раствор.* Содержимое не менее 4 флаконов количественно переносят с помощью растворителя в подходящую мерную колбу, растворяют, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объем раствора растворителем до метки. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до получения раствора с концентрацией, соответствующей около 1 мг/мл метилпреднизолона.

*Раствор стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (А).* Около 63 мг (точная навеска) стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют 35 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,5 мг стандартного образца метилпреднизолона, растворяют в растворе стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (А) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4 мм, силикагель октадецилслильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 50 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Метилпреднизолона гемисукцинат – 1 (около 13 мин); метилпреднизолон – около 0,37; метилпреднизолона 17-гемисукцинат – около 0,52.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками метилпреднизолона и метилпреднизолона гемисукцината должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (Б):

– *фактор асимметрии пика* (*AS*)метилпреднизолона гемисукцината должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика метилпреднизолона гемисукцината должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику метилпреднизолона гемисукцината, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}·F∙P·1·2·374,47}{S\_{0}∙L·50·100∙10∙474,5}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}·F∙P·374,47}{S\_{0}∙L·25000∙474,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика метилпреднизолона гемисукцината на хроматограмме раствора стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (Б); |
|  | *V*1 | − | объем мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | − | заявленное количество метилпреднизолона в одном флаконе, мг; |
|  | *P* | − | содержание метилпреднизолона гемисукцината в стандартном образце метилпреднизолона гемисукцината, %; |
|  | *374,47* | − | молекулярная масса метилпреднизолона; |
|  | *474,5* | − | молекулярная масса метилпреднизолона гемисукцината. |

*Допустимое содержание примесей:*

– метилпреднизолон – не более 6,6 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 6,6 %.

Не учитывают пик метилпреднизолона 17-гемисукцината и пики, площадь которых составляет менее площади пика метилпреднизолона гемисукцината на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) препарата высушивают при температуре 105 °С в течение 3 ч.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг метилпреднизолона натрия сукцината (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

Растворы защищают от действия света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 20:340:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината (А) (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Метилпреднизолона гемисукцинат – 1 (около 7 мин); метилпреднизолон – около 0,49; метилпреднизолона 17-гемисукцинат – около 0,56.

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

– *фактор асимметрии пика* (*AS*)метилпреднизолона гемисукцината должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика метилпреднизолона гемисукцината должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику метилпреднизолона гемисукцината, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание метилпреднизолона C22H30O5 в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}·F·P·5·100·374,47}{S\_{0}∙L·50·5·100∙474,5}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}·F·P·374,47}{S\_{0}∙L·50∙474,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | сумма площадей пиков метилпреднизолона гемисукцината, метилпреднизолона 17-гемисукцината и метилпреднизолона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика метилпреднизолона гемисукцината на хроматограмме раствора стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината; |
|  | *V*1 | − | объем мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца метилпреднизолона гемисукцината, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | − | заявленное количество метилпреднизолона в одном флаконе, мг; |
|  | *P* | − | содержание метилпреднизолона гемисукцината в стандартном образце метилпреднизолона гемисукцината, %; |
|  | *374,47* | − | молекулярная масса метилпреднизолона; |
|  | *474,5* | − | молекулярная масса метилпреднизолона гемисукцината. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.