**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флудрокортизона ацетат** |  | **ФС** |
| **Флудрокортизон** |  |  |
| **Fludrocortisoni acetas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксо-9-фторпрегн-4-ен-21-ил)ацетат |
|  |
| C23H31FO6 | М.м. 422,5 |

Cодержит не менее 97 % и не более 103 % флудрокортизона ацетата C23H31FO6 в пересчёте на сухое вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне, умеренно растворим в этаноле, 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 флудрокортизона ацетата. Если спектры различаются, субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

*2.* *ТСХ.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* Пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол—эфир—метиленхлорид 1,2:8:15:77.

*Смесь растворителей.* Метанол—метиленхлорид 1:9.

*Раствор для опрыскивания.* Серной кислоты раствор спиртовой 20 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца флудрокортизона ацетата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца флудрокортизона ацетата, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца кортизона ацетата, растворяют в растворе стандартного образца флудрокортизона ацетата и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата и испытуемого раствора. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают 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 254 нм, обрабатывают раствором для опрыскивания, нагревают пластинку при 120 °С в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и просматривают в УФ-свете при 365 нм.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться две четко разделенные зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения при длине волны 254 нм и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности флуоресценции при длине волны 365 нм и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флудрокортизона ацетата.

**Удельное вращение.** От +148 до +156 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диоксане, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—вода 35:65.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг стандартного образца флудрокортизона ацетата и 2 мг стандартного образца гидрокортизона ацетата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (11β,17-дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил)ацетат, CAS 50-03-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 200 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика флудрокортизона ацетата. |

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

*Время удерживания соединений*. Флудрокортизона ацетат – 1 (около 10 мин); гидрокортизона ацетат – около 8,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками гидрокортизона ацетата и флудрокортизона ацетата должно быть не менее 1,0. При необходимости корректируют содержание тетрагидрофурана в ПФ (увеличение концентрация тетрагидрофурана уменьшает время удерживания).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 0,75 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,025 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). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 238 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

Содержание флудрокортизона ацетата C23H31FO6 в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A∙100∙50∙100}{405∙a∙5∙(100-W)}=\frac{A∙20000}{81∙a∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *а* | − | навеска субстанции, г; |
|  | 405 | − | удельный показатель поглощения флудрокортизона ацетата ($А\_{1см}^{1\%}$); |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %. |

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

\*Приводится для информации.