**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Преднизон** |  | **ФС** |
| **Преднизон** |  |  |
| ***Prednisonum*** |  | **Взамен ФС 42-1500-80** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 17,21-Дигидроксипрегна-1,4-диен-3,11,20-трион |
|  |
| C21H26O5 | М.м. 358,43 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % преднизона C21H26O5 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Мало растворим в спирте 96 % и метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

\*Обладает полиморфизмом.

**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 преднизона.

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

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

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

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

 *Растворитель*. Метанол—метиленхлорид 1:9.

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

 *Раствор стандартного образца преднизона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают10 мг стандартного образца преднизона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимость 10 мл помещают 10 мг стандартного образца бетаметазона (11β,17α,21-тригидрокси-16β-метил-9α-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион, CAS 378-44-9), растворяют в растворе стандартного образца преднизона и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Реактив для детектирования.* Серной кислоты раствор спиртовой 36,6 %.

 На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца преднизона и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. 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 254 нм, затем опрыскивают реактивом для детектирования, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 10 мин, и просматривают в видимом свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

 *Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме смеси для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

При просмотре в УФ-свете при 254 нм основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции преднизона на хроматограмме раствора стандартного образца преднизона.

При просмотре после опрыскивания реактивом для детектирования основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине, цвету в видимом свете и флуоресценции в УФ-свете при 365 нм должна соответствовать зоне адсорбции преднизона на хроматограмме раствора стандартного образца преднизона.

*4. Качественная реакция.* Растворяют 2 мг субстанции в 2 мл серной кислоты концентрированной; в течение 5 мин должно появиться жёлтое окрашивание с синей флуоресценцией в УФ-свете при 365 нм. После прибавления 10 мл воды окраска должна побледнеть, но флуоресценция должна остаться.

**Удельное вращение.** От +183 до +191 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси B, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 4 мг стандартного образца преднизона для идентификации пиков, содержащий примеси A, D и E, растворяют в растворителе, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси B и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А (кортизон): 17,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,11,20-трион, CAS 53-06-5.

Примесь B (преднизолон): 11β,17,21-тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион, CAS 50-24-8.

Примесь D: 17,21-дигидроксипрегна-1,4,9(11)-триен-3,20-дион, CAS 10184-69-7.

Примесь E (преднизона ацетат): (17-гидрокси-3,11,20-триоксопрегна-1,4-диен-21-ил)ацетат, CAS125-10-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 2,5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 244 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 83 | 17 |
| 2–25 | 83 → 80 | 17 → 20 |
| 25–28 | 80 → 65 | 20 → 35 |
| 28–33 | 65 | 35 |
| 33–43 | 65 → 20 | 35 → 80 |
| 43–50 | 20 → 83 | 80 → 17 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси B, раствор сравнения  и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, D и E используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу преднизона для идентификации пиков. Для идентификации пика примеси B используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси B.

*Относительное время удерживания соединений.* Преднизон – 1 (около 18 мин); примесь B – около 1,06; примесь A – около 1,12; примесь D – около 1,6; примесь E – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, отношение *максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси В и преднизона должно быть не менее 2,5.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙25∙a\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика преднизона на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,5 %;

- примесь E – не более 0,2 %;

- примесь D – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых 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.

**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.

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (испытание «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

 *Раствор стандартного образца преднизона.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца преднизона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца преднизона и испытуемый раствор.

Содержание преднизона C21H26O5 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙20∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙20∙25∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙ a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика преднизона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика преднизона на хроматограмме раствора стандартного образца преднизона; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца преднизона, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание преднизона в стандартном образце преднизона, %. |

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

\*Приводится для информации.