МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидрокортизона ацетат** |  | **ФС.2.1.0083** |
| **Гидрокортизон** |  |  |
| **Hydrocortisoni acetas** |  | **Взамен ФС.2.1.0083.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C23H32O6 | М.м. 404,50 |
| [50-03-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил)ацетат.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % гидрокортизона ацетата C23H32O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца гидрокортизона ацетата.

*2. ВЭЖХ.*Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона ацетата (раздел «Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 2 мл спирта 96 %, прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и кипятят в течение 1 мин; должен выделяться этилацетат, обнаруживаемый по запаху.

*4. Качественная реакция*. Растворяют 2 мг субстанции в 2 мл серной кислоты концентрированной и встряхивают до полного растворения. В течение 5 минут должно появиться интенсивное коричнево-красное окрашивание с зелёной флуоресценцией. При добавлении 10 мл воды цвет раствора тускнеет, но флуоресценция не исчезает при просмотре в УФ-свете при 365 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 218 до 222 °C (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение**. От +158 до +167 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диоксане; раствор готовят при нагревании до кипения, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 400:600.

*Растворитель.* Уксусная кислота—вода—метанол 1:10:90.

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

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидрокортизона ацетата и 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца преднизолона ацетата (примесь C), 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 для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидрокортизона ацетата для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, D, E и G, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 11β,17,21-тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион [50-23-7].

Примесь B: 11β,17-дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион [641-77-0].

Примесь C: (11β,17-дигидрокси-3,20-диоксопрегн-1,4-диен-21-ил)ацетат [52-21-1].

Примесь D: (17-гидрокси-3,11,20-триоксопрегн-4-ен-21-ил)ацетат [50-04-4].

Примесь E: [17-гидрокси-3,20-диоксопрегн-4,9(11)-диен-21-ил]ацетат [7753-60-8].

Примесь G: (17-гидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-11β,21-диил)диацетат [81968-66-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор сравнения, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Гидрокортизона ацетат – 1,0 (около 10 мин); примесь A – около 0,4; примесь B – около 0,7; примесь C – около 0,9; примесь D – около 1,2; примесь G – около 1,8; примесь E – около 2,3.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, D, E и G используют хроматограмму раствора для идентификации пиков и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу гидрокортизона ацетата для идентификации пиков содержащего примеси A, B, D, E и G. Для идентификации пика примеси C используют хроматограмму стандартного раствора.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками гидрокортизона ацетата и примеси C должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси C не должна более чем в 6 раз превышать площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика примеси A не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь каждого пика примесей B, D и E не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси G не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь каждого пика неидентифицированных примесей не должна превышать площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 15 раз превышать площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, приготовленного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гидрокортизона ацетата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидрокортизона ацетата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гидрокортизона ацетата и испытуемый раствор.

Содержание гидрокортизона ацетата C23H32O6 в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙10∙1∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона ацетата; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца гидрокортизона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гидрокортизона ацетата в фармакопейном стандартном образце гидрокортизона ацетата, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.