**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидрокортизона бутират** |  | **ФС.2.1.0396** |
| **Гидрокортизон** |  |  |
| **Hydrocortisoni butyras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H36O6 | М.м. 432,55 |
| [13609-67-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % гидрокортизона бутирата C25H36O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим в тетрагидрофуране, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +47 до +54 (1 % раствор предварительно высушенной субстанции в хлороформе, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл дихлорметана должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,0 г калия дигидрофосфата в 1000 мл воды, доводят значение рН до 5,50 калия гидроксида раствором 45 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Буферный раствор—ацетонитрил 200:800.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гидрокортизона бутирата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидрокортизона бутирата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–12,5 | 80 → 35 | 20 → 65 |
| 12,5–15,5 | 35 | 65 |
| 15,5–20,5 | 35 → 80 | 65 → 20 |
| 20,5–22,5 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор стандартного образца гидрокортизона бутирата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме испытуемого раствора *разрешение (RS)* между пиками любой примеси и гидрокортизона бутирата должно быть не менее 1,0.

Содержание любой примеси в субстанции в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика гидрокортизона бутирата на хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона бутирата; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца гидрокортизона бутирата, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание гидрокортизона бутирата в фармакопейном стандартном образце гидрокортизона бутирата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма всех примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади пика гидрокортизона бутирата на хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона бутирата (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают в вакууме 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 78 °С.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Растворитель А.* Уксусная кислота ледяная—тетрагидрофуран 1:1000.

*Растворитель Б.* Уксусная кислота ледяная—вода—метанол 1:500:500.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 5:380:620.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе А и доводят объём растворителем А до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём растворителем Б до метки.

*Раствор стандартного образца гидрокортизона бутирата*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидрокортизона бутирата, растворяют в растворителе А и доводят объём растворителем А до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём растворителем Б до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гидрокортизона бутирата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца гидрокортизона бутирата:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) гидрокортизона бутирата должен быть не более 1,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гидрокортизона бутирата должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гидрокортизона бутирата, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание гидрокортизона бутирата C25H36O6 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙200∙50∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙200∙50∙(100-W)} ,$$

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.