МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метилпреднизолон** |  | **ФС.2.1.0467** |
| **Метилпреднизолон** |  |  |
| **Methylprednisolonum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H30O5 | М.м. 374,47 |
| [83-43-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11β,17,21-Тригидрокси-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % метилпреднизолона C22H30O5 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в ацетоне и 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 метилпреднизолона.

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

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

*3. Качественная реакция.* Растворяют 2 мг субстанции в 2 мл серной кислоты, встряхивают; через 5 мин должно появиться интенсивно красное окрашивание. Просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм; должна наблюдаться коричневато-красная флуоресценция. К полученному раствору добавляют 10 мл воды и встряхивают. Должно наблюдаться исчезновение коричневато-красной флуоресценции и появление желтовато-зелёной флуоресценции.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +97 до +103 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

Родственные примеси

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

*Растворитель.* Фосфорная кислота—ацетонитрил—вода 0,1:50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота—тетрагидрофуран—ацетонитрил—вода 1:15:100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота—тетрагидрофуран—ацетонитрил 1:15:1000.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3 мг фармакопейного стандартного образца метилпреднизолона для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси А, В, С, D, E, F, G, H, I), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 17,21-дигидрокси-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,11,20-трион [91523-05-6].

Примесь В: 11β,17,21,21-тетрагидрокси-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Примесь С: 11β-гидрокси-6α-метиландроста-1,4-диен-3,17-дион [61919-52-6].

Примесь D: 11β,17,20-тригидрокси-6α-метил-3-оксопрегна-1,4,17(20)-триен-21-аль [1338549-02-2].

Примесь Е: 11β-гидрокси-6α-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17β-карбоновая кислота [229019-44-7].

Примесь F: 11β,17,21-тригидрокси-6α-метилпрегн-4-ен-3,20-дион [1625-39-4].

Примесь G: 17,21-дигидрокси-6α-метилпрегна-1,4,9(11)-триен-3,20-дион [93269-35-3].

Примесь Н: 11β,17,21-тригидрокси-6β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион [18462-27-6].

Примесь I: структура не определена.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель **октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–14 | 83 | 17 |
| 14–30 | 83 → 52 | 17 → 48 |
| 30–46 | 52 → 83 | 48 → 17 |
| 46–60 | 83 | 17 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Метилпреднизолон – 1 (около 12 мин); примесь В – около 0,85; примесь Н – около 0,88; примесь А – около 0,92; примесь F – около 1,1; примеси G и I – около 1,54; примесь С – около 1,7; примесь Е – около 1,9; примесь D (изомер 1) – около 2,10; примесь D (изомер 2) – около 2,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу метилпреднизолона для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси A и метилпреднизолона должно быть не менее 1,7;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси F и метилпреднизолона должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- сумма площадей пиков двух изомеров примеси D не должна превышать 0,5 площади пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси А не должна превышать 0,3 площади пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- сумма площадей пиков примесей G и I не должна превышать 0,3 площади пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площади пиков каждой из примесей В и Н не должна превышать 0,2 площади пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площади пиков каждой из примесей С, Е, F не должна превышать 0,15 площади пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 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). 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.

**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.

*Раствор стандартного образца метилпреднизолона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца метилпреднизолона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца метилпреднизолона и испытуемый раствор.

Содержание метилпреднизолона C22H30O5 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика метилпреднизолона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика метилпреднизолона на хроматограмме раствора стандартного образца метилпреднизолона; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца метилпреднизолона, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание метилпреднизолона в фармакопейном стандартном образце метилпреднизолона, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте, при температуре от 2 до 8 °С.

\*Приводится для информации.