**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Преднизолон** |  | **ФС.2.1.0164** |
| **Преднизолон** |  |  |
| **Prednisolonum** |  | **Взамен ФС.2.1.0164.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H28O5 | М.м. 360,44 |
| [50-24-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11β,17,21-Тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Cодержит не менее 96,5 % и не более 102,0 % преднизолона C21H28O5 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Растворим в метаноле и спирте 96 %, умеренно растворим в ацетоне, очень мало растворим 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 преднизолона.

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

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

*3. Качественная реакция.* Прибавляют 2 мг испытуемой субстанции к 2 мл серной кислоты концентрированной, встряхивают до растворения и оставляют на 5 мин; должно появиться красное окрашивание, при наблюдении в ультрафиолетовом свете при 365 нм должна быть видна красно-коричневая флуоресценция. К полученному раствору осторожно прибавляют 10 мл воды; окраска должна побледнеть или исчезнуть, при наблюдении в ультрафиолетовом свете при 365 нм должна быть видна жёлтая или зеленовато-жёлтая флуоресценция и должен образоваться серый хлопьевидный осадок или наблюдаться помутнение раствора.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +113 до +119 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Все растворы преднизолона в процессе испытания защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—метанол 500:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 400:600.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора 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 10 мл помещают 5,0 мг фармакопейного стандартного образца преднизолона для идентификации пиков (содержащего примеси F и J), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг фармакопейного стандартного образца преднизолона для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси A, B и C), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

Примесь B (преднизон): 17,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,11,20-трион [53-03-2].

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

Примесь F(11-эпи-преднизолон): 11α,17,21-тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [600-90-8].

Примесь J (11-дезоксипреднизолон): 17,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [1807-14-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–14 | 60 | 40 |
| 14–20 | 60 → 20 | 40 → 80 |
| 20–25 | 20 | 80 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Преднизолон – 1 (около 12 мин); примесь F – около 0,7; примесь В – около 0,9; примесь A – 1,05; примесь J – 1,5; примесь C – 1,7.

*Идентификация примесей*. Для идентификации примесей A, B и C используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу преднизолона для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации примесей F и J используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации пиков и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу преднизолона для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками преднизолона и примеси A должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать десятикратную площадь пика преднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси F не должна превышать пятикратную площадь пика преднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей B, C и J не должна превышать трёхкратную площадь пика преднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 15 раз превышать площадь пика преднизолона на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика преднизолона 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.

**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 20 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе 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 преднизолона.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца преднизолона, растворяют в растворителе 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.

Хроматографируют раствор стандартного образца преднизолона и испытуемый раствор.

Содержание преднизолона C21H28O5 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙10∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙20∙10∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика преднизолона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика преднизолона на хроматограмме раствора стандартного образца преднизолона; |
|  | *а1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца преднизолона, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце преднизолона, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.