**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Преднизолона натрия фосфат** |  | **ФС.2.1.0165** |
| **Преднизолон** |  |  |
| **Prednisoloni natrii phosphas** |  | **Взамен ФС.2.1.0165.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H27Na2O8P | М.м. 484,39 |
| [125-02-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ил)фосфат динатрия.

Cодержит не менее 96,0 % и не более 103,0 % преднизолона натрия фосфата C21H27Na2O8P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, растворим в метаноле, очень мало растворим в спирте 96 %.

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 натрия фосфата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец преднизолона натрия фосфата по отдельности растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 20:20:60.

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

*Раствор стандартного образца преднизолона натрия фосфата*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца преднизолона натрия фосфата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца дексаметазона натрия фосфата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца преднизолона натрия фосфата до метки.

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

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца преднизолона натрия фосфата и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную, в течение 1 ч, камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт 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.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца преднизолона натрия фосфата.

Опрыскивают пластинку реактивом для детектирования, нагревают при 120 °C в течение 10 мин или до тех пор, пока не проявятся зоны адсорбции, охлаждают до комнатной температуры и просматривают в видимом свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

*Результат*. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске в видимом свете и цвету флуоресценции в УФ-свете при 365 нм должна соответствовать зоне адсорбции преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца преднизолона натрия фосфата.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 зоны адсорбции, которые могут быть разделены не до конца.

*3. Качественная реакция.* Прибавляют 2 мг 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.

*4. Качественная реакция*. К 40 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до выделения белых паров, прибавляют по каплям азотную кислоту концентрированную, продолжают нагревание до почти полного обесцвечивания раствора и охлаждают. Прибавляют 2 мл воды, нагревают до повторного выделения белых паров, охлаждают, прибавляют 10 мл воды и нейтрализуют по лакмусовой бумаге красной аммиака раствором 10 %. Полученный раствор должен давать характерные реакцию А на натрий и реакцию Б на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +94 до +100 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 7,5 до 9,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 5,440 г калия дигидрофосфата и 2,400 г гексиламина и оставляют на 10 мин. Прибавляют 740 мл воды и 260 мл ацетонитрила, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 62,5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25,0 мг фармакопейного стандартного образца преднизолона натрия фосфата и 25,0 мг фармакопейного стандартного образца преднизолона, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика преднизолона натрия фосфата. |

Уравновешивают колонку ПФ в течение не менее 30 мин.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Преднизолона натрия фосфат – 1 (около 6,5 мин); преднизолон – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками преднизолона натрия фосфата и преднизолона должно быть не менее 4,5. При необходимости увеличивают концентрацию ацетонитрила или воды в ПФ.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %), и площадь только одного такого пика может превышать 0,5 площади пика преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора сравнения (1,0 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %);

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,025 площади пика преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Неорганические фосфаты.** Не более 1,0 %. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят водой до метки. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл молибденованадиевого реактива, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Появляющееся жёлтое окрашивание не должно превышать окрашивание эталонного раствора, приготовленного таким же образом с использованием 10 мл стандартного раствора 5 мкг/мл фосфат-иона.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,16 ЕЭ на 1 мг преднизолона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 247 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения воду.

Содержание преднизолона натрия фосфата C21H27Na2O8P в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A∙250∙100∙100 ∙100 }{312∙a∙5∙100∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, г; |
|  | 312 | − | удельный показатель поглощения преднизолона натрия фосфата ($А\_{1см}^{1\%}$); |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.