**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетаметазон** |  | **ФС.2.1.0068** |
| **Бетаметазон** |  |  |
| **Betamethasonum** |  | **Взамен ФС.2.1.0068.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H29FO5 | М.м. 392,47 |
| [378-44-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11β,17α,21-Тригидрокси-16β-метил-9α-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % бетаметазона C22H29FO5 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в этаноле и метаноле, очень мало растворим 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 бетаметазона.

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

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—метиленхлорид 10:90.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 10 мг субстанции в 10,0 мл ПФ.

*Раствор стандартного образца бетаметазона*. Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца бетаметазона в 10,0 мл ПФ.

*Реактив для детектирования.* В химическом стакане вместимостью 100 мл растворяют 0,25 г 2,4-дигидроксибензальдегида в уксусной кислоте ледяной, доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл и прибавляют смесь 12,5 мл серной кислоты концентрированной и 37,5 мл уксусной кислоты ледяной.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца бетаметазона (по 5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в 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, опрыскивают реактивом для детектирования и выдерживают при 90 °C в течение 35 мин или до тех пор, пока не проявятся пятна. Охлаждают пластинку 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 должна соответствовать зоне адсорбции бетаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона.

*3. Качественная реакция.* К 2 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают. В течение 5 мин должно появиться интенсивное красно-коричневое окрашивание. Раствор осторожно выливают при перемешивании в 10 мл воды. Окрашивание должно исчезнуть и должен остаться прозрачный раствор.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +118 до +126 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. К 250 мл ацетонитрила прибавляют 700 мл воды, выдерживают до уравновешивания объёма, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—метанол 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца бетаметазона и 2 мг фармакопейного стандартного образца метилпреднизолона и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

| Время, мин | ПФ А, % | ПФ Б, % |
| --- | --- | --- |
| 0–15 | 100 | 0 |
| 15–40 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 40–41 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 41–46 | 100 | 0 |

Уравновешивают колонку ПФБ в течение не менее 30 мин и затем ПФА в течение 5 мин.

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

*Относительное время удерживания соединений*. Бетаметазон – 1,0 (около 12,5 мин); метилпреднизолон – около 0,92.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками метилпреднизолона и бетаметазона должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади пика бетаметазона 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 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

**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 сОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание 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 спирте 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 238,5 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения спирт 96 %.

Содержание бетаметазона C22H29FO5 в пересчёте на сухое вещество в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  |  | − | навеска субстанции, г; |
|  | 395 | − | удельный показатель поглощения бетаметазона (); |
|  |  | − | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.