МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетаметазона натрия фосфат** |  | **ФС.2.1.0070** |
| **Бетаметазон** |  |  |
| **Betamethasoni natrii phosphas** |  | **Взамен ФС.2.1.0070.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H28FNa2O8P  | М.м. 516,40 |
| [151-73-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(11β,17α-Дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9α-фторпрегна-1,4-диен-21-ил)фосфат динатрия.

Cодержит не менее 96,0 % и не более 103,0 % бетаметазона натрия фосфата C22H28FNa2O8P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

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 натрия фосфата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец бетаметазона натрия фосфата по отдельности растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, 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 бетаметазона натрия фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона натрия фосфата (раздел «Количественное определение»/ «Родственные примеси»).

*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.

*4. Качественные реакции.* К 40 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до появления белого дыма; по каплям прибавляют азотную кислоту и продолжают нагревание пока раствор не станет почти прозрачным, и охлаждают. Прибавляют 2 мл воды, нагревают до повторного появления белого дыма и охлаждают. Прибавляют 10 мл воды и нейтрализуют раствор по красной лакмусовой бумаге разбавленным раствором аммиака. Полученный раствор должен давать характерные реакции на натрий и фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Удельное вращение. От +98 до +104 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды 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 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Смешивают 1,36 г калия дигидрофосфата и 0,60 г гексиламина, выдерживают в течение 10 мин, растворяют в 185 мл воды и смешивают с 65 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 60 мг субстанции в 25 мл ПФ.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 2 мг фармакопейного стандартного образца бетаметазона натрия фосфата и 2 мг фармакопейного стандартного образца дексаметазона натрия фосфата в 25 мл ПФ.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика бетаметазона фосфата. |

Уравновешивают колонку ПФ в течение не менее 45 мин.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Бетаметазона фосфат – 1 (около 14 мин); дексаметазона фосфат – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками бетаметазона фосфата и дексаметазона фосфата должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика бетаметазона фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %), при этом площадь пика только одной примеси может превышать площадь пика бетаметазона фосфата на хроматограмме раствора сравнения (более 1,0 %);

- сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика бетаметазона фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика 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.

**Фосфаты.** Не более 1 %. 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 фосфата стандартного раствора 5 мкг/мл.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 60 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бетаметазона натрия фосфата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 60 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бетаметазона натрия фосфата растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца бетаметазона натрия фосфата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона натрия фосфата *относительное стандартное отклонение* площади пика бетаметазона фосфата должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание бетаметазона натрия фосфата C22H28FNa2O8P в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙20∙4∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙4∙50∙20∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бетаметазона натрия фосфата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетаметазона натрия фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона натрия фосфата; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца бетаметазона натрия фосфата, мг; |
|  | *P*  | − | содержание бетаметазона натрия фосфата в фармакопейном стандартном образце бетаметазона натрия фосфата, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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