МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дексаметазон** |  | **ФС.2.1.0089** |
| **Дексаметазон** |  |  |
| **Dexamethasonum** |  | **Взамен ФС.2.1.0089.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H29FO5 | М.м. 392,46 |
| [50-02-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Умеренно растворим в этаноле, 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 дексаметазона.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

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

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

*Раствор стандартного образца дексаметазона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор А.* В химический стакан вместимостью 50 мл помещают 12,5 мл серной кислоты концентрированной и смешивают с 37,5 мл уксусной кислоты ледяной.

*Реактив для детектирования.* Растворяют 0,25 г 2,4- дигидроксибензальдегида в 50 мл уксусной кислоты ледяной и прибавляют раствор А.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (5 мкг) и раствора сравнения (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, обрабатывают реактивом для детектирования, нагревают при 90 оC в течение 35 мин или до появления пятен, охлаждают до комнатной температуры и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

*3. Качественная реакция*. Около 2 мг субстанции помещают в колбу с 2 мл серной кислоты концентрированной и взбалтывают до растворения. В течение 5 мин должно образоваться бледное красновато-коричневое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 10 мл воды и перемешивают. Окрашивание должно исчезнуть.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +86 до +92 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Растворы защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Подвижная фаза А (ПФА)*: Ацетонитрил―вода для хроматографии 250:750.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*: Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 1,5 мл ацетонитрила и прибавляют 5 мл ПФА, обрабатывают раствор ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси B, F и G), растворяют в 0,5 мл ацетонитрила и прибавляют 1 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для идентификации*. Растворяют 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона для идентификации пиков (содержит примеси J и K) в 0,5 мл ацетонитрила, прибавляют 1 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят ПФА до 2 мл.

Примечание

Примесь B: (бетаметазон) 11β,17,21-тригидрокси-16β-метил-9-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион [378-44-9].

Примесь F: 11β,21-Тригидрокси-16α-метил-9-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион [382-67-2].

Примесь G: (дексаметазона ацетат) (11β,17-дигидрокси-16α-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-21-ил)ацетат [1177-87-3].

Примесь J: 17,21-дигидрокси-16α-метилпрегна-1,4-диен-3,11,20-трион [2036-77-3].

Примесь K: 17,21-дигидрокси-16α-метилпрегна-1,4,7,9(11)-тетраен-3,20-дион [1809224-82-5].

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии силикагель (5 мкм); |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём вводимой пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % |
| 0–15 | 100 |
| 15–40 | 100 → 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дексаметазон –1 (около 15 мин); примесь J – около 0,9; примесь B – около 0,94; примесь K –около 1,3; примесь F – около 1,5; примесь G –около 1,7.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей B, F и G используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дексаметазона для идентификации пиков.

Для идентификации пиков примесей J и K используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дексаметазона для идентификации пиков.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси G не должна превышать трёхкратную площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей В, F, J и K не должна превышать полуторакратную площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика дексаметазона 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 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

**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 спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят 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 дексаметазона C22H29FO5 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{A ∙100 ∙100∙100}{394∙a ∙2∙(100-W)} , $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$A$$ | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | 394 | – | удельный показатель поглощения дексаметазона $ A\_{1см }^{1\%}$; |
|  | $$a$$ | – | навеска субстанции, г; |
|  | $$W$$ | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.