МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дексаметазона натрия фосфат** |  | **ФС.2.1.0090** |
| **Дексаметазон** |  |  |
| **Dexamethasonum** |  | **Взамен ФС.2.1.0090.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H28FNa2O8P | М.м. 516,40 |
| [2392-39-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % дексаметазона натрия фосфата C22H28FNa2O8P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, очень 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 дексаметазона натрия фосфата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец дексаметазона натрия фосфата растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, выпаривают досуха на водяной бане 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 дексаметазона натрия фосфата (испытание «Количественное определение»).

*3. 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, после чего охлаждают. Прибавляют 2 мл воды, нагревают до повторного выделения белых паров, охлаждают, прибавляют 10 мл воды и нейтрализуют по красной лакмусовой бумаге аммиака раствором разведённым 3,4 %. Полученный раствор должен давать реакцию А на натрий и реакцию В на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От + 75 до + 83 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, 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 быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 7,5 до 9,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие дексаметазона натрия фосфат и его примеси, защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Раствор А.* В колбу вместимостью 1000 мл помещают 7,0 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Смешивают 300 мл раствора А и 350 мл воды, доводят значение рН уксусной кислотой разведённой 30 % до 3,8. К полученному раствору прибавляют 350 мл метанола.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Доводят 300 мл раствора А уксусной кислотой разведённой 30 % до рН 4,0. К полученному раствору прибавляют 700 мл метанола.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем 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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона натрия фосфата и 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бетаметазона натрия фосфата (примесь B), растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации.* Растворяют 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона натрия фосфата для идентификации пиков, содержащего примеси A, C, D, E, F и G, в 2,0 мл ПФА.

Примечание

Примесь А (дексаметазон): 11β,17,21-тригидрокси-16α-метил-9-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион [50-02-2].

Примесь В (бетаметазон фосфат): (11β,17-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-21-ил)дигидрофосфат [151-73-5].

Примесь С: [(11β,17aξ-дигидрокси-16ξ-метил-3,17-диоксо-9α-фтор-D-гомо-андроста-1,4-диен-17aξ-ил)метил]дигидрофосфат.

Примесь D: [(11β,17ξ-дигидрокси-16α-метил-3,17a-диоксо-9α-фтор-D-гомо-андроста-1,4-диен-17ξ-ил)метил]дигидрофосфат.

Примесь E: [(11β,17a-дигидрокси-16-метил-3,17-диоксо-9α-фтор-D-гомо-андроста-1,4-диен-17a-ил)метил]дигидрофосфат.

Примесь F: [(11β,17-дигидрокси-16α-метил-3,17a-диоксо-9α-фтор-D-гомо-андроста-1,4-диен-17-ил)метил]дигидрофосфат.

Примесь G: 11β,17-дигидрокси-16α-метил-3-оксо-9α-фторандроста-1,4-диен-17β-карбоновая кислота [37927-01-8].

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём вводимой пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3,5 | 90 | 10 |
| 3,5–23,5 | 90 → 60 | 10 → 40 |
| 23,5–34,5 | 60 → 5 | 40 → 95 |
| 34,5–50 | 5 | 95 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Дексаметазона натрия фосфат –1 (около 22 мин); примесь C – около 0,5; примесь D – около 0,6; примесь E – около 0,8; примесь F – около 0,92; примесь B – около 0,95; примесь A – около 1,37; примесь G – около 1,41.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси B используют хроматограмму для проверки разделительной способности хроматографической системы; для идентификации пиков примесей A, C, D, E, F и G используют хроматограммы раствора для идентификации пиков и прилагаемую к стандартному образцу дексаметазона натрия фосфата для идентификации пиков.

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

На хроматограмме раствора сравнения относительное стандартное отклонение площади основного пика должно быть не более 5 % (6 введений).

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания примеси А, площадь пика этой примеси умножают на соответствующий поправочный коэффициент 0,75.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

- площади пиков примесей B, C, D, E и F не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения каждая (не более 0,2 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 10,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Неорганические фосфаты**. Не более 1 %.

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят тем же растворителем до метки. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл молибденованадиевого реактива, перемешивают и оставляют на 5 мин. Жёлтое окрашивание раствора должно быть не более интенсивным, чем окрашивание стандарта, приготовленного таким же образом с использованием 10 мл стандартного раствора фосфата (0,0005 % PO43-, ОФС «Фосфаты»).

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».

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,83 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворы, содержащие дексаметазона натрия фосфат и его примеси, защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Подвижная фаза (ПФ).* Смешивают 520 мл воды с 2 мл фосфорной кислоты концентрированной. Доводят температуру до 20 °С, после чего доводят рН до 2,6 натрия гидроксида раствором 20 %. Смешивают полученный раствор с 36 мл тетрагидрофурана и 364 мл метанола.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дексаметазона натрия фосфата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона натрия фосфата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона (примесь А) и 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дексаметазона натрия фосфата, растворяют в 2 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят ПФ до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 7 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси A используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Дексаметазона натрия фосфат (около 8 мин) – 1; примесь А – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дексаметазона натрия фосфата и примеси А должно быть не менее 6,0.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика дексаметазона натрия фосфата не должно превышать 1,0 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙50∙5∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙50∙50∙(100-W)},$$

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

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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