**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетаметазона дипропионат+Бетаметазона натрия фосфат, суспензия для инъекций**  |  | **ФС** |
| **Бетаметазон, суспензия для инъекций** |  |  |
| **Betamethasoni dipropionatis et betamethasoni natrii phosphatis suspensio pro injectionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бетаметазона дипропионат+бетаметазона натрия фосфат, суспензия для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бетаметазона натрия фосфата C22H28FNa2O8P.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бетаметазона дипропионата C28H37FO7.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суспензии».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания одного из основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания одного из основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бетаметазона фосфата на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Размер частиц.** Частиц размером более 50 мкм – не более 5 % (ОФС «Суспензии»).

**Проходимость через иглу.** Суспензия должна свободно проходить через иглу № 25 (ОФС «Суспензии»).

**Седиментационная устойчивость**. Время ресуспензирования должно быть не более 1 мин. Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение не менее 1 мин (ОФС «Суспензии»).

**pH.** От 6,7 до 7,7 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Около 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидрата растворяют в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Буферный раствор—ацетонитрил 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают объём препарата, соответствующий 14 мг бетаметазона, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 35 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона, около 13,2 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона натрия фосфата, около 32,2 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона дипропионата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг стандартного образца бетаметазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, С, D, I, E и G бетаметазона) в 2,0 мл растворителя.

*Раствор для идентификации примеси Н.* Растворяют 5 мг стандартного образца бетаметазона дипропионата для идентификации пиков (содержит примесь Н) в 2,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Бетаметазон: 11β,17,21-тригидрокси-16β-метил-9-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион; CAS 378-44-9.

Примесь В бетаметазона дипропионата: 11β,17α-дигидрокси-16β-метил-9α-фтор-21-хлорпрегна-1,4-диен-3,20-дион; CAS 5534-13-4.

Примесь С бетаметазона дипропионата: 17α,21-дигидрокси-16β-метилпрегна-1,4,9(11)-триен-3,20-дион, CAS 75883-07-7.

Примесь D бетаметазона дипропионата: (11β,17α-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9α-фторпрегна-1,4-диен-21-ил)(этил)карбонат.

Примесь Е бетаметазона дипропионата: 11β,17α-дигидрокси-16β-метил-9β,11β-эпоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Примесь Н бетаметазона дипропионата: 11β,17α,21-тригидрокси-16β-метил-14-фтор-8α,9β,14β-прегна-1,4-диен-3,20-дион.

Примесь G бетаметазона дипропионата: 11α,17α,21-тригидрокси-16β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 30 | 70 → 40 | 30 → 60 |
| 30 – 40 | 40 | 60 |
| 40 – 40,1 | 40 → 70 | 60 → 30 |
| 40,1 – 45 | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для идентификации примеси Н, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В, С, D, E и G используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу бетаметазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси Н используется хроматограмма раствора для идентификации примеси Н и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу бетаметазона дипропионата для идентификации пиков.

*Относительные времена удерживания соединений.* Бетаметазона дипропионат – 1 (около 24 мин); бетаметазона фосфат – около 0,13; бетаметазон – около 0,28; примесь В – около 0,57; примесь С – около 0,66; примесь D – около 0,86; примесь Е – около 1,07; примесь Н – около 1,18; примесь G – около 1,25.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками бетаметазона дипропионата и примеси Е должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками бетаметазона фосфата и бетаметазона должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии* *пиков* (*AS*) бетаметазона и бетаметазона дипропионата должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков бетаметазона и бетаметазона дипропионата должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков бетаметазона и бетаметазона дипропионата должно быть не менее 10.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 1,3; примесь Н – 1,4.

Содержание бетаметазона в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙100 ∙L∙}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙250∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бетаметазона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бетаметазона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V1* | *–* | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | *–* | навеска стандартного образца бетаметазона, мг; |
|  | *P* | *–* | содержание бетаметазона в стандартном образце бетаметазона, %; |
|  | *L* | *–* | заявленное количество бетаметазона в препарате, мг/мл. |

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙P∙392,47}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙100 ∙L∙504,6}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙321,4},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V1* | *–* | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | *–* | навеска стандартного образца бетаметазона дипропионата, мг; |
|  | *P* | *–* | содержание бетаметазона дипропионата в стандартном образце бетаметазона дипропионата, %; |
|  | *L* | *–* | заявленное количество бетаметазона дипропионата (в пересчёте на бетаметазон) в препарате, мг/мл; |
|  | *392,47* | *–* | молекулярная масса бетаметазона; |
|  | *504,6* | *–* | молекулярная масса бетаметазона дипропионата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- бетаметазон – не более 2,6%;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 5,0 %.

Не учитывают примеси менее 0,1 %.

**Извлекаемый объем.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 25 ЕЭ на 1 мг бетаметазона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,1 %*.*

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий 14 мг бетаметазона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25,6 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона дипропионата, растворяют в растворителе, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бетаметазона натрия фосфата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 26,3 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона натрия фосфата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата, 2,0 мл раствора стандартного образца бетаметазона натрия фосфата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата, раствор стандартного образца бетаметазона натрия фосфата – 1 мкл; |
| стандартный раствор, испытуемый раствор – 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10  | 50 → 20 | 50 → 80 |
| 10 – 16  | 20 | 80 |
| 16 – 17 | 20 → 50 | 80 → 50 |
| 17 – 20  | 50 | 50 |

Хроматографируют раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата, раствор стандартного образца бетаметазона натрия фосфата, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Идентификация соединений.* Хроматограмма раствора стандартного образца бетаметазона натрия фосфата используется для идентификации пика бетаметазона фосфата; хроматограмма раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата используется для идентификации пика бетаметазона дипропионата.

*Относительное время удерживания соединений.* Бетаметазона фосфат – 1 (около 10 мин); бетаметазона дипропионат – около 1,68.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) бетаметазона дипропионата должен быть не более 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) бетаметазона фосфата должен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетаметазона фосфата должно быть не более 1,0 % (6 определений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетаметазона дипропионата должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание бетаметазона дипропионата C28H37FO7 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙5∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙20 ∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙2∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V1* | *–* | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бетаметазона дипропионата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бетаметазона дипропионата в стандартном образце бетаметазона дипропионата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бетаметазона дипропионата в препарате, мг/мл. |

Содержание бетаметазона натрия фосфата C22H28FNa2O8P в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙2∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙20 ∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙5∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бетаметазона фосфата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика бетаметазона фосфата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V1* | *–* | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бетаметазона натрия фосфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бетаметазона натрия фосфата в стандартном образце бетаметазона натрия фосфата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бетаметазона натрия фосфата в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.