**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетаметазона дипропионат+Гентамицина сульфат, мазь для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Бетаметазон+Гентамицин, мазь для наружного применения** |  |  |
| **Betamethasoni dipropionas+Gentamicini sulfas, unguentum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бетаметазона дипропионат+гентамицина сульфат, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит от заявленного количества:

- бетаметазона дипропионат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % бетаметазона C22H29FO5;

- гентамицина сульфат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % гентамицина.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата (раздел «Количественное определение. Бетаметазон»).

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254*.*

*Подвижная фаза (ПФ*). В делительной воронке смешивают 200 мл аммиака раствора 13,5 М, 200 мл метанола и 200 мл хлороформа, используют нижний слой.

*Испытуемый раствор.* К навеске препарата, соответствующей около 7,5 мг гентамицина, прибавляют 20 мл хлороформа, 10 мл воды, встряхивают в течение 5 мин, оставляют до разделения слоев и используют водный слой.

*Раствор стандартного образца гентамицина сульфата*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 9 мг стандартного образца гентамицина сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (15 мкг) и раствора стандартного образца гентамицина сульфата (15 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80 - 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, обрабатывают нингидрина раствором 1,7 % уксусно-спиртовым, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 5 мин и просматривают в дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться три основные зоны адсорбции, соответствующие по положению и интенсивности окраски основным зонам адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца гентамицина сульфата.

**Размер частиц**. Не более 80 мкм (ОФС «Мази»).

**pH.** От 4,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. К навеске препарата, соответствующей 1 мг бетаметазона, прибавляют 20 мл воды, нагревают при температуре 50 °С при постоянном встряхивании до полного расплавления основы, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор.* К точной навеске препарата, соответствующей около 1,5 мг бетаметазона, прибавляют 15 мл метанола, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С до полного расплавления основы, периодически перемешивая, встряхивают до затвердения основы, повторно нагревают, встряхивают, охлаждают на метанольной ледяной бане в течение 15 мин, центрифугируют при 2500 об/мин в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 13 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона дипропионата,растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2 мг стандартного образца беклометазона дипропионата и 2 мг стандартного образца бетаметазона дипропионата в 16,0 мл метанола.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата (Б) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бетаметазона дипропионат – 1 (около 13 мин); беклометазона дипропионат – около 1,25.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бетаметазонадипропионата должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками бетаметазона дипропионата и беклометазона дипропионата должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата (Б):

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетаметазона дипропионата должно быть не более 5,0 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙15∙2∙2∙392,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙20∙20∙504,6}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,0015∙392,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙504,6} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца бетаметазона дипропионата, мг; |
|  | *P* | – | содержание бетаметазона дипропионата в стандартном образце бетаметазона дипропионата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество бетаметазона в препарате, мг/г; |
|  | *392,5* | – | молекулярная масса бетаметазона;  |
|  | *504,6* | – | молекулярная масса бетаметазона дипропионата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- единичная неидентифицированная примесь – не более 1,0 %;

- только одна неидентифицированная примесь – не более 1,5 %;

- сумма примесей – не более 2,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение**

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—уксусной кислоты раствор 1 % 100:450:450.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 1 мг бетаметазона, прибавляют 20 мл тетрагидрофурана, перемешивают до растворения, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 20 мл метанола, перемешивают, доводят объём раствора метанолом до метки, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата.* Используют раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата (А), полученный в испытании «Родственные примеси».

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика бетаметазона дипропионата. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетаметазона дипропионата должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание бетаметазона C22H29FO5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2∙392,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙20∙504,6}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙392,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙504,6},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца бетаметазона дипропионата, мг; |
|  | *P* | – | содержание бетаметазона дипропионата в стандартном образце бетаметазона дипропионата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество бетаметазона в препарате, мг/г;  |
|  | *392,5* | – | молекулярная масса бетаметазона;  |
|  | *504,6* | – | молекулярная масса бетаметазона дипропионата.  |

***2. Гентамицин.*** Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

*Испытуемый раствор*. В делительную воронку помещают точную навеску препарата, соответствующую около 3 мг гентамицина, прибавляют 50 мл толуола, 25 мл буферного раствора рН 8,0, перемешивают в течение 15 мин, оставляют до полного разделения фаз, водный слой переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, повторяют экстракцию 2 раза порциями по 25 мл буферного раствора рН 8,0, объединяют водные экстракты и доводят объём раствора буферным раствором рН 8,0 до метки.

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».