**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клобетазола пропионат, крем для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Клобетазол, крем для наружного применения** |  |  |
| **Сlobetasoli propionatis cremor ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клобетазола пропионат, крем для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества клобетазола пропионата C25H32ClFO5.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика клобетазола пропионата на хроматограмме стандартного раствора А (раздел «Количественное определение»).

**pH**. От 4,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. К 1 г препарата прибавляют 10 мл воды, свободной от углерода диоксида и перемешивают стеклянной палочкой до образования однородной суспензии.

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

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

Все растворы защищают от света и хранят при температуре 2-8 °С.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,9 г аммония ацетата в воде, доводят значение рН до 4,00±0,05 уксусной кислотой ледяной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 500:500.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг бетаметазона 17-валерата (CAS 2152-44-5) растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Испытуемый раствор.* В центрифужную пробирку помещают точную навеску препарата, соответствующую около 1 мг клобетазола пропионата, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта, 10,0 мл ПФ, нагревают при температуре 60 °C до полного диспергирования крема, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют при 3000 об/мин до получения супернатанта.

*Раствор стандартного образца клобетазола пропионата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца клобетазола пропионата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца клобетазола пропионата, 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси B и 5 мг стандартного образца примеси J, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 1 мг стандартного образца примеси F, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 10,0 мл раствора внутреннего стандарта, 1,0 мл раствора стандартного образца клобетазола пропионата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь B: 11β-гидрокси-16-метил-3,20-диоксо-9-фтор-21-хлорпрегна-1,4,16-триен, CAS 1356190-17-4.

Примесь F: 11β-гидрокси-16β-метил-3-оксо-9-фторпрегна-1,4,17(20)-триен-21-оевая кислота, CAS 2412496-00-3.

Примесь J: (17*R*)-11β-гидрокси-16β-метил-9-фтор-4′-хлор-5′-этилспиро[андроста-1,4-диен-17,2′(3′*H*)-фуран]-3,3′-дион, CAS 1486466-31-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Клобетазола пропионат – 1 (около 9 мин); примесь F – около 0,33; примесь B – около 0,63; внутренний стандарт – около 0,78; примесь J – около 1,10.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками клобетазола пропионата и примеси J должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

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

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика клобетазола пропионата к площади пика внутреннего стандарта должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь F – 0,60; примесь B – 0,65.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1∙1}{B\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙20∙100}= \frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P}{B\_{0}∙a\_{1}∙L∙1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | **–** | отношение площади пика каждой из примесей к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | **–** | отношение площади пика клобетазола пропионата к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *а*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клобетазола пропионата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клобетазола пропионата в стандартном образце клобетазола пропионата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клобетазола пропионата в препарате, мг/г. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь F – не более 2,0 %;

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

- сумма примесей – не более 4,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют стандартный раствор А и испытуемый раствор.

На хроматограмме стандартного раствора А:

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

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика клобетазола пропионата к площади пика внутреннего стандарта должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание клобетазола пропионата C25H32ClFO5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1}{B\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙20}= \frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P}{B\_{0}∙a\_{1}∙L∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | **–** | отношение площади пика клобетазола пропионата к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | **–** | отношение площади пика клобетазола пропионата к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *а*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клобетазола пропионата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клобетазола пропионата в стандартном образце клобетазола пропионата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клобетазола пропионата в препарате, мг/г. |

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