

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Бетаметазона дипропионат+Гентамицина сульфат, мазь для наружного применения	ФС.3.1.0120.22
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 $C_{22}H_{29}FO_5$;

- 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 объем 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 нингидрином 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»).

рН. 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 бетаметазона дипропионата должно быть не менее 10.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата (Б):

- *фактор асимметрии пика (A_S)* 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 15 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 392,5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 20 \cdot 20 \cdot 504,6} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,0015 \cdot 392,5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 504,6},$$

- 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);
- a_1 – навеска препарата, г;
- a_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 (объем) 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* (A_s) 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 $C_{22}H_{29}FO_5$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 2 \cdot 392,5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 20 \cdot 504,6} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 392,5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10 \cdot 504,6}$$

где S_1 – площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме испытуемого раствора;

- S_0 – площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата;
- a_1 – навеска препарата, г;
- a_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».