МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Беклометазона дипропионат** |  | **ФС.2.1.0381** |
| **Беклометазона дипропионат** |  |  |
| **Beclometasoni dipropionas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C28H37ClO7 | М.м. 521,04 |
| [5534-09-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(11β-Гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегна-1,4-диен-17,21-диил)дипропионат.

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % беклометазона дипропионата C28H37ClO7 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, легко растворим в ацетоне.

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 беклометазона дипропионата.

# *2. Качественная реакция*. Сжигают в колбе с кислородом 25 мг субстанции, используя в качестве поглощающей жидкости смесь 1 мл натрия гидроксида раствора 1 М и 20 мл воды (ОФС «Метод сжигания в колбе с кислородом»). Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +108 до +115 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Все растворы защищают от света и воздуха и используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют2,72 г калия дигидрофосфата в воде и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 2,35. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—метанол 100:460:500.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 450:550.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 28 мл ПФБ и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора Б и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца беклометазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь D, растворяют в 3 мл ПФБ и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца беклометазона дипропионата для идентификации пиков, содержащего примеси А, В, С, L и M, растворяют в 3 мл ПФБ и доводят объём раствора ПФА до метки. Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца примесей F и N в 1,0 мл полученного раствора.

Примечание

Примесь А: (11β,17-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегна-1,4-диен-21-ил)пропаноат [69224-79-9].

Примесь В: [21-(ацетилокси)-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегна-1,4-диен-17-ил]пропаноат [5534-08-7].

Примесь С: [11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-17-(пропаноилокси)-9-хлорпрегна-1,4-диен-21-ил]бутаноат.

Примесь F: (6α-бром-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегна-1,4-диен-17,21-диил)дипропаноат [887130-69-0].

Примесь L : (11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегн-4-ен-17,21-диил)дипропаноат [114371-33-4].

Примесь М: (11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегн-4,6-диен-17,21-диил)дипропаноат.

Примесь N: (2-бром-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегна-1,4-диен-17,21-диил)дипропаноат [1204582-47-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °C; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 40 | 60 |
| 4–12 | 40 → 45 | 60 → 55 |
| 12–59 | 45 | 55 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений.* Беклометазона дипропионат – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,3; примесь В – около 0,6; примесь D – около 1,1; примесь М – около 1,2; примесь L – около 1,3; примесь С – около 1,8; примесь N – около 2,0; примесь F – около 2,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, L, F, N и M используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации пиков и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу беклометазона дипропионата для идентификации пиков.

Для идентификации пика примеси D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу беклометазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками беклометазона дипропионата и примеси D должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь F – 1,3; примесь M – 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика примеси L не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика каждой из примесей B, F и M не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей A, D и N не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятнадцатикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3Б). Определение проводят в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца беклометазона дипропионата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца беклометазона дипропионата, растворяют в 28 мл ПФБ и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца беклометазона дипропионата и испытуемый раствор Б.

Содержание беклометазона дипропионата C28H37ClO7 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика беклометазона дипропионата на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика беклометазона дипропионата на хроматограмме раствора стандартного образца беклометазона дипропионата; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца беклометазона дипропионата, мг; |
|  | $$W$$ | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание беклометазона дипропионата в фармакопейном стандартном образце беклометазона дипропионата безводного, %. |

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищённом от света месте.