МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетаметазона дипропионат** |  | **ФС.2.1.0069** |
| **Бетаметазон** |  |  |
| **Betamethasoni dipropionas** |  | **Взамен ФС.2.1.0069.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C28H37FO7 | М.м. 504,58 |
| [5593-20-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % бетаметазона дипропионата C28H37FO7 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в ацетоне и метиленхлориде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

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 бетаметазона дипропионата.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—метиленхлорид 10:90.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 10 мг субстанции в 10,0 мл ПФ.

*Раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата.* Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца бетаметазона пропионата в 10,0 мл ПФ.

*Реактив для детектирования.* В химическом стакане вместимостью 100 мл растворяют 0,25 г 2,4-дигидроксибензальдегида в уксусной кислоте ледяной, доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл и прибавляют смесь 12,5 мл серной кислоты концентрированной и 37,5 мл уксусной кислоты ледяной.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата (по 5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом для детектирования и выдерживают при 90 °C в течение 35 мин или до тех пор, пока не проявятся пятна. Охлаждают пластинку до комнатной температуры и просматривают в видимом свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата.

*3. Качественная реакция.* К 2 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают. В течение 5 мин должно появиться интенсивное красно-коричневое окрашивание. Раствор осторожно выливают при перемешивании в 10 мл воды. Окрашивание должно исчезнуть и должен остаться прозрачный раствор.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное вращение. От +84 до +88 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 350:560.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 60 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг фармакопейного стандартного образца бетаметазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси В, С, D, Е, G и I, в 2 мл ПФ.

*Раствор для идентификации пика примеси H.* Растворяют 5 мг фармакопейного стандартного образца бетаметазона дипропионата для идентификации пика примеси Н в 2 мл ПФ.

Примечание

Примесь В:(11β,21-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-17-ил)пропаноат(бетаметазона-17-пропионат) [5534-13-4].

Примесь С: (11β,17-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-21-ил)пропаноат(бетаметазона-21-пропионат) [75883-07-7].

Примесь D: (21-(ацетилокси)-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-17-ил]пропаноат(бетаметазона-21-ацетат-17-пропионат) [5514-81-8].

Примесь E: (11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-хлорпрегна-1,4-диен-17,21-диил)дипропаноат(беклометазона дипропионат) [5534-09-8].

Примесь G: (16β-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-11β,17,21-триил)трипропаноат(бетаметазона трипропионат) [1186048-33-8].

Примесь I: (11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-4-ен-17,21-диил)дипропаноат(1,2-дигидробетаметазона дипропионат) [80163-83-3].

Примесь H: (6α-бром-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-17,21-диил)дипропаноат(6α-бромбетаметазона дипропионат) [1186048-34-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 2,5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °C; |
| Скорость потока | 0,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика бетаметазона дипропионата. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для идентификации пика примеси H, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Бетаметазона дипропионат – 1 (около 10 мин); примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,5; примесь D – около 0,7; примесь I – около 1,16; примесь E – около 1,22; примесь H – около 1,7; примесь G – около 2,1.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу бетаметазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы, хроматограмму раствора для идентификации пика примеси H и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу бетаметазона дипропионата для идентификации пика примеси H.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси I и бетаметазона дипропионата должно быть не менее 2,0;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси I и примеси E должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 1,3; примесь H – 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей B и Н не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей D, E, G не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси I не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

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

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 60 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бетаметазона дипропионата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца бетаметазона дипропионата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бетаметазона дипропионата *относительное стандартное отклонение* площади пика бетаметазона дипропионата должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание бетаметазона дипропионата C28H37FO7 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙10∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца бетаметазона дипропионата, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание бетаметазона дипропионата в фармакопейном стандартном образце бетаметазона дипропионата, %; |
|  | $$W$$ | − | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.