**Адапален ФС**

**Адапален**

**Adapalenum Вводится впервые**

6-[3-(Адамантан-1-ил)-4-метоксифенил]нафталин-2-карбоновая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C28H28O3 | М.м.412,5 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % адапалена C28H28O3 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Умерено растворим в тетрагидрофуране, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца адапалена.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика адапалена на хроматограмме раствора стандартного образца адапалена (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл тетрагидрофурана должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Растворитель*. Тетрагидрофуран—ацетонитрил—вода 20:37:43.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Уксусная кислота ледяная—вода 0,1:100.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Тетрагидрофуран— ацетонитрил 35:65.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 40,0 мг субстанции, прибавляют 10 мл тетрагидрофурана, 7 мл растворителя и доводят объём раствора тетрагидрофураном до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,4 мг стандартного образца адапалена примеси С, растворяют в 2 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, 2,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Содержимое виалы стандартного образца адапалена для идентификации пиков (содержит примеси А, С и D) растворяют в 0,5 мл тетрагидрофурана и прибавляют 0,5 мл растворителя.

Примечание.

Примесь А: [2,2'-Бинафталин]-6,6'-дикарбоновая кислота,CAS 932033-58-4;

примесь С: 1-(4-Метоксифенил)адамантан, CAS 43109-77-9;

примесь D: 5-1,1'-(4,4'-Диметокси[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бисадамантан CAS 932033-57-3.

*Хроматографическиеусловия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель феноксиалкилсилильный эндкепированный для хроматографии (содержание углерода 7,5 %),5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2,5 | 50 | 50 |
| 2,5 – 40 | 50→28 | 50→72 |
| 40 – 42 | 28 | 72 |

Хроматографируют, раствор для идентификации пиков, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, С и D используются хроматограммы раствора для идентификации пиков и прилагаемая к стандартному образцу адапалена для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Адапален – 1 (около 20 мин); примесь А – около 0,3; примесь С – около 0,9; примесь D – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы

– *разрешение (RS)* между пиками адапалена и примеси С должно быть не менее 4,5;

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси С должно быть не менее 10,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,7; примесь С – 7; примесь D – 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси D 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 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °С в течение 4 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор.* В платиновый тигель, увлажнённый серной кислотой концентрированнойпомещают 1,0 г субстанции, нагревают на водяной бане, затем на огне, до прекращения обугливания. К полученной массе прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной, 5 капель серной кислоты концентрированной, нагревают до прекращения выделения белый паров, помещают в муфельную печь при температуре от 500 до 600 ºС до полного сжигания углерода, охлаждают, прибавляют 4 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, выдерживают на водяной бане в течение 15 мин и медленно упаривают досуха. К полученному сухому остатку прибавляют 1 каплю хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл горячей воды и выдерживают в течение 2 мин. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают полученный раствор, прибавляют аммиака раствор 6 М до щелочной реакции, доводят значение pH уксусной кислоты раствором 1 М до 3,0-4,0 и доводят объём раствора водой до метки. В цилиндр Несслера объёмом 50 мл помещают полученный раствор и доводят объём раствора водой до 40 мл.

**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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 50 мл тетрагидрофурана, 35 мл растворителя и доводят объём раствора тетрагидрофураном до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца адапалена.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца адапалена, прибавляют 50 мл тетрагидрофурана, 35 мл растворителя и доводят объём раствора тетрагидрофураном до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца адапалена и испытуемый раствор.

Содержание адапалена C28H28O3 в субстанции в процентах () в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика адапалена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика адапалена на хроматограмме раствора стандартного образца адапалена; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца адапалена, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание адапалена в стандартном образце адапалена, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.