**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Адапален, крем для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Адапален, крем для наружного применения** |  |  |
| **Adapaleni cremor ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества адапалена C28H28O3.

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

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

**Размер частиц**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Мази».

**pH**. От 5,0 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—вода 0,2:210.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил 360:430.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 300:700.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, соответствующую около 5 мг адапалена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца адапалена.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца адапалена помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг стандартного образца адапалена и 0,25 мг стандартного образца адапалена примеси С, прибавляют 5 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца адапалена и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь С: 1-(4-Метоксифенил)адамантан, CAS 43109-77-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-15 | 30 | 70 |
| 15-20 | 30→10 | 70→90 |
| 20-25 | 10 | 90 |
| 25-30 | 10→30 | 90→70 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца адапалена и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Адапален – 1 (около 11 мин); примесь С – 1,12.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика адапалена должно быть не менее 10,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца адапалена:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* адапалена должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика адапалена должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику адапалена, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание любой примеси в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

******

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика адапалена на хроматограмме раствора стандартного образца адапалена; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца адапалена, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг/мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество адапалена в препарате, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание адапалена в стандартном образце адапалена, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая единичная примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—вода—тетрагидрофуран—ацетонитрил 0,02:21:36:43.

*Растворитель*. Вода—тетрагидрофуран—ацетонитрил 21:36:43.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 1 мг адапалена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца адапалена.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца адапалена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 15 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Предколонка | 4,0×4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования  | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца адапалена и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца адапалена:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* адапалена должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика адапалена должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику адапалена, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание адапалена C28H28O3в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика адапалена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | **–** | площадь пика адапалена на хроматограмме раствора стандартного образца адапалена; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца адапалена, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество адапалена в препарате, мг/мг; |
|  | *P* | **–** | содержание адапалена в стандартном образце адапалена, %. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.