МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изотретиноин, капсулы** |  | **ФС** |
| **Изотретиноин, капсулы**  |  |  |
| **Isotretinoini capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат изотретиноин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества изотретиноина C20H28O2.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество изотретиноина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

Все растворы готовят непосредственно перед использованием в посуде из темного стекла.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | натрия гидроксида раствор 0,1 М;  |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации изотретиноина около 0,003 мг/мл.

*Раствор стандартного образца* *изотретиноина*. Около 22 мг (точная навеска) стандартного образца изотретиноина помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл среды растворения, перемешивают в течение 15 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца изотретиноина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 343 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Количество изотретиноина C20H28O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}·F·a\_{0}·P·900·25·10}{A\_{0}·L·200·100·100}=\frac{A\_{1}·F·a\_{0}·P·0,1125}{A\_{0}·L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца изотретиноина; |
|  | *a*0 | ***–*** | навеска стандартного образца изотретиноина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание изотретиноина в стандартном образце изотретиноина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество изотретиноина в одной капсуле, мг. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества изотретиноина C20H28O2.

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием в посуде из темного стекла.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—вода—метанол 5:225:770.

*Испытуемый раствор.* Точнуюнавеску содержимого капсул, соответствующую около 30 мг изотретиноина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл метиленхлорида, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 30 мин, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

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

*Раствор стандартного образца примеси А (А).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15,0 мг стандартного образца третиноина (примесь А), растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,8 мл раствора стандартного образца примеси А (А) и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А (А), прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь А (третиноин): (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраеновая кислота, CAS 302-79-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 355 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,6-кратное от времени удерживания пика изотретиноина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А (Б), раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Изотретиноин – 1 (около 30 мин); примесь А – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками изотретиноина и примеси А должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* изотретиноина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика изотретиноина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (Б) (не более 4,0 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,3 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—вода—метанол 5:195:800.

*Раствор стандартного образца изотретиноина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца изотретиноина, растворяют в 20 мл метиленхлорида и доводят объём раствора метанолом до метки. Полученный раствор перемешивают в течение 30 мин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца изотретиноина и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* изотретиноина должен быть не более 1,5;

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

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику изотретиноина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание изотретиноина C20H28O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика изотретиноина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика изотретиноина на хроматограмме раствора стандартного образца изотретиноина; |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца изотретиноина, мг; |
|  | *P* | – | содержание изотретиноина в стандартном образце изотретиноина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество изотретиноина в одной капсуле, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».