МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изотретиноин, мазь для наружного применения**  |  | **ФС** |
| **Изотретиноин, мазь для наружного применения** |  |  |
| **Isotretinoini unguentum ad usum externum** |  | **Взамен ВФС 42-2751-96** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат изотретиноин, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» 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 «Мази».

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

**Размер частиц.** В соответствии с ОФС «Мази».

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

*Испытуемый раствор*. К навеске препарата, соответствующей 1 мг изотретиноина, прибавляют 90 мл воды, нагретой до температуры 35 оС и взбалтывают в течение 5 мин.

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусной кислоты раствор 0,4 %—ацетонитрил 100:400.

*Испытуемый раствор.* Точнуюнавеску препарата, соответствующую около 0,3 мг изотретиноина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тетрагидрофураном до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,5 мг стандартного образца третиноина (примесь А), растворяют в 2-пропаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца изотретиноина, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А, 40 мл 2-пропанола, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ 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, 5 мкм; |
| Температура колонки | 22 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 355 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,6-кратное от времени удерживания пика изотретиноина. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Изотретиноин – 1 (около 12 мин); примесь А – около 1,08.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками изотретиноина и примеси А должно быть не менее 2,0;

- *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 4300 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь А – не более 0,2 %;

- сумма примесей (кроме примеси А) – не более 4,0 %.

**Масса содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·25·1}{S\_{0}·a\_{1}·L·50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика изотретиноина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика изотретиноина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца изотретиноина, мг; |
|  | *P* | – | содержание изотретиноина в стандартном образце изотретиноина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество изотретиноина в препарате, мг/г. |

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