МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изотретиноин** |  | **ФС.2.1.0602** |
| **Изотретиноин** |  |  |
| **Isotretinoinum** |  | **Взамен ФС 42-2617-95** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C20H28O2 | М.м. 300,44  |
| [4759-48-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2Z,4E,6E,8E)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраеновая кислота.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % изотретиноина C20H28O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Жёлтый или светло-оранжевый кристаллический порошок.

\*Субстанция и растворы субстанции чувствительны к воздействию воздуха, температуры и света. Содержимое вскрытой упаковки должно сразу использоваться, любая неиспользованная часть субстанции должна помещаться в среду инертного газа.

Является тератогенным веществом. Рекомендуется избегать вдыхания и контакта с кожей.

**Растворимость.** Растворим в метиленхлориде, мало 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 изотретиноина.

ИСПЫТАНИЯ

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

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью25 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 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 [302-79-4]) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| 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 разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Изотретиноин – 1 (около 26 мин); примесь А – около 1,3.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика изотретиноина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика изотретиноина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме в течение 16 ч при комнатной температуре.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 70 мл ацетона и титруют 0,1 Мрастворомтетрабутиламмония гидроксида в 2-пропаноле.Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропаноле соответствует 30,04 мг изотретиноина C20H28O2.

ХРАНЕНИЕ

Под инертным газом в герметичной, защищённой от света упаковке.

\*Приводится для информации.