**Диданозин ФС**

**Диданозин**

**Didanosinum Вводится впервые**

9-(2,3-Дидезокси-β-D-*глицеро*-пентофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он



|  |  |
| --- | --- |
| C10H12N4O3 | М.м. 236,23 |

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % диданозина C27H37N3O7S в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

**Описание**. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

**Растворимость**. Легко растворим в диметилсульфоксиде, умеренно растворим в воде, малорастворим в метаноле.

**Подлинность**. *1. ИК-спектр*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца диданозина.

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Родственные примеси»).

**Удельное вращение.** От -28,2 до -24,2 в пересчете на безводное вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»). Раствор используют свежеприготовленным.

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть прозрачным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 4,0 до 7,2 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ. Испытуемый раствор, раствор сравнения, растворы для проверки чувствительности и пригодности хроматографической системы и раствор стандартного образца примеси G используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. 3,86 г ацетата аммония растворяют в 1 л воды и доводят pH потенциометрически 25 % раствором аммиака до 8,0±0,05.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Метанол–буферный раствор 80:920.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол–буферный раствор 300:700.

*Растворитель*. ПФБ–ПФА 80:920.

*Испытуемый раствор*. Около 25 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 5,0мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности* *хроматографической системы*. Около 5 мг стандартного образца диданозина для проверки пригодности хроматографической системы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G*. Около 5 мг стандартного образца примеси G диданозина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

примесь А:1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 68-94-0;

примесь В: 9-(β-D-рибофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 58-63-9;

примесь С: 9-(2-дезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 890-38-0;

примесь D:9-(3-дезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 13146-72-0;

примесь E: 9-(2,3-ангидро-β-D-рибофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 31766-13-9;

примесь F:9-(2,3-дидезокси-β-D-*глицеро*-пент-2-ен-фуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 42867-68-5;

примесь G: 9-(2,3-дидезокси-β-D-*глицеро*-пентофуранозил)-9*H*-пурин-6-амин, CAS 4097-22-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм;  |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–18 | 100 | 0 | Изократический |
| 18–25 | 100→0 | 0→100 | Линейный градиент |
| 25–45 | 0 | 100 | Изократический |
| 45–50 | 0→100 | 100→0 | Линейный градиент |
| 50–60 | 100 | 0 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, C, D, E и F используются хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы, хроматограмма прилагаемая к стандартному образцу диданозина для проверки пригодности системы и относительные времена удерживания соединений. Для идентификации пика примеси G используются хроматограмма раствора стандартного образца примеси G.

*Относительные времена удерживания соединений*. Диданозин – 1 (около 14 мин); примесь A – около 0,3; примесь B – около 0,4; примесь C – около 0,44; примесь D – около 0,48; примесь E – около 0,5; примесь F – около 0,8; примесь G – около 1,6.

*Проверка пригодности хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примесей C и D должно быть не менее 2,5;

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

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) диданозина должен быть не более 2,5;

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

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

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания, площадь пика примеси A умножается на 0,59.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙100}{S\_{0}∙1000}=\frac{S\_{i}}{S\_{0}∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика *i*-ой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дидазозина на хроматограмме раствора сравнения; |

*Допустимое содержание примесей*:

примесь A – не более 0,5 %;

примеси B, C, D, E, F и G – не более 0,2 % каждая;

любая другая примесь – не более 0,1 % каждая;

суммарное содержание примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, 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.

Около 0,100 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл безводной уксусной кислоты. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»), используя стеклянный индикаторный электрод.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 23,62 мг диданозина C27H37N3O7S.

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.