**Диосмин ФС**

**Диосмин**

**Diosminum Вводится впервые**

5-Гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-[(6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил)окси]-4*H*-1-бензопиран-4-он



|  |  |
| --- | --- |
| C28H32O15 | М.м. 608,6 |

Cодержит не менее 90,0 % и не более 102,0 % диосмина C28H32O15 в пересчёте на безводное вещество.

**Описание**. Серовато-желтого или светло-желтого цвета аморфный порошок. Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим или растворим в диметилсульфоксиде, растворим в разбавленных растворах щелочей, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность.**

*1.* *ИК-спектр* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* 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 диосмина.

*2.* *ВЭЖХ* (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина («Количественное определение»).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—уксусная кислота ледяная—метанол—вода 1:3:14:33.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца диосмина для проверки пригодности хроматографической системы помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки.

Примечание.

Примесь А: 1-(3-Гидрокси-4-метоксифенил)этан-1-он, CAS 6100-74-9

Примесь В: (2*S*)-5-Гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-{[6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси}-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он, CAS 520-26-3

Примесь С: 5-Гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-7-[(6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил)окси]-4*H*-1-бензопиран-4-он, CAS 552-57-8

Примесь D: 5-Гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-[(6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил)окси]-6-иод-4*H*-1-бензопиран-4-он, CAS 1431536-92-3

Примесь Е: 5-Гидрокси-7-[(6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-2-(4-метоксифенил)-β-D-глюкопиранозил)окси]-4H-1-бензопиран-4-он, CAS 480-36-4

примесь F: 5,7-Дигидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он, CAS 520-34-3

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения, испытуемый раствор и диметилсульфоксид.

*Относительное время удерживания соединений*. Досмина – 1 (около 4 мин); примесь А – около 0,5, примесь В – около 0,6, примесь С – около 0,8, примесь D – около 2.2, примесь E – около 2,6, примесь F – около 4,5.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если:

˗ на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 2;

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

на хроматограмме раствора сравнения:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) диосмина должен быть не более 2;

˗ относительное стандартное отклонение площади пика диосмина должно быть не более 5 % (5 определений);

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,4;примесь F – 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать четырехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %);

– площади пиков примеси С и примеси Е не должны превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

– площадь пика примеси F не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 8,5 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 8,5 %).

Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых составляет менее 0,1 %.

**Йод.** Не более 0,1 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Метод сжигания в колбе с кислородом» после сжигания 0,1 г (точная навеска) субстанции в колбе с кислородом.

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод К.Фишера (полумикрометод), методика Б). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Раствор стандартного образца диосмина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца диосмина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют раствор стандартного образца диосмина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) диосмина должен быть не более 2;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика диосмина должно быть не более 2 % (5 определений) ;

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

Содержание диосмина C28H32O15 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика диосмина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца диосмина, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание диосмина в стандартном образце диосмина, %. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.