**Диосмин, таблетки ФС**

**Диосмин, таблетки**

**Diosminum, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диосмин, таблетки (таблетки, таблетки покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества диосмина C28H32O15.

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

**Подлинность**

*ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (раздел «Родственные примеси»).

# Распадаемость. Не более 30 мин, в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—метанол—вода 5:8:15:72.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка 20 измельченных таблеток, соответствующую 250 мг диосмина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл диметилсульфоксида, встряхивают в течении 5 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора диметилсульфоксилом до метки.

*Раствор стандартного образца диосмина (А)*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца диосмина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл диметисульфоксида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца диосмина (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца диосмина (А) и доводят объём раствора деметилсульфоксидом 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 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.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца диосмина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси A, B, C, D, E и F, растворяют в 5,0 мл диметилсульфоксида.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 1,0 мл раствора стандартного образца диосмина (Б) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 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 | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, испытуемый раствор, раствор стандартного образца диосмина (Б) и диметилсульфоксид.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Пригодность хроматографической системы*. Определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора Б стандартного образца диосмина:

- *фактор ассиметрии* пика диосмина (*AS*) должен быть не более 2,0;

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

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

на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 2,0;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика диосмина должно быть не менее 10.

*Относительное время удерживания соединений*. Диосмин – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,3, примесь В – около 0,5, примесь С – около 0,7, примесь E – около 2,6, примесь F – около 4,3.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,38; примесь F – 0,61.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать 0,2 площади пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (Б) (не более 1,0 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (Б) (не более 5,0 %);

– площади пиков примеси С, примеси Е и примеси F, не должны превышать 0,6 площади пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (Б) (не более 3,0 %);

– площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать 0,2 площади пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (Б) (не более 1,0%);

- суммарная площадь пиков всех неидентифицированных примесей совместно с примесью А не должна превышать 0,2 площади пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (Б) (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (Б) (не более 10,0 %).

Не учитывают пики диметилсульфоксида и пики примесей, площадь которых равна или менее площади пика диосмина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %)

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями:

Хроматографируют раствор стандартного образца диосмина (А) и испытуемый раствор.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 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 | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания основного вещества. |

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

- фактор ассиметрии пика диосмина не более 2,0;

˗ относительное стандартное отклонение площади пика диосмина не более 2,0 %;

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику диосмина, не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание диосмина C28H32O15 в таблетках в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | – | площадь пика диосмина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина (А); |
|  | *а1* | – | навеска измельчённых таблеток препарата, г; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца диосмина, г; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, г; |
|  | *P* | – | содержание диосмина в стандартном образце диосмина, %. |
|  |  | – | заявленное содержание диосмина в одной таблетке, г |

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.