МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диданозин, капсулы кишечнорастворимые** |  | **ФС** |
| **Диданозин, капсулы кишечнорастворимые** |  |  |
| **Didanosini capsulae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диданозин, капсулы кишечнорастворимые. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества диданозина C10H12N4O3.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество диданозина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Натрия фосфата додекагидрата раствор 0,2 М.* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 152 г натрия фосфата додекагидрата и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,01 М 20:980.

*Раствор стандартного образца диданозина.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца диданозина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10–15 мл воды и обрабатывают ультразвуком до растворения. Охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А диданозина (1,7-Дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 68-94-0) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды и обрабатывают ультразвуком до растворения. Охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и объём раствора стандартного образца диданозина, соответствующий L/100 мг диданозина, где L - заявленное количество диданозина в одной капсуле; доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонкиТемпература образца | 25 °С;5 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS*) между пиками диданозина и примеси А должно быть не менее 15;

- *фактор асимметрии пика (AS)* диданозина должен быть не более 2,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* примеси А должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика диданозина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику диданозина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А, должна составлять не менее 400 теоретических тарелок.

***Кислотная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 120 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 120 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. К фильтрату прибавляют объём натрия гидроксида раствора 10 М, эквивалентный 1 % объёма полученного фильтрата.

Количество диданозина, перешедшее в раствор, в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество диданозина в одной капсуле, мг; |
|  | *236,2* | **–** | молекулярная масса диданозина; |
|  | *136,11* | **–** | молекулярная масса примеси А. |

Через 120 мин в раствор должно перейти не более 10 % диданозина C10H12N4O3 от заявленного количества.

***Щелочная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М—натрия фосфата додекагидрата раствор 0,2 М 3:1 рН 6,8; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Количество диданозина, перешедшее в раствор в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика диданозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика диданозина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца диданозина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание диданозина в стандартном образце диданозина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество диданозина в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) диданозина C10H12N4O3 от заявленного количества.

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,77 г аммония ацетата, растворяют в 500 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 35:965.

*Растворитель.* В 1000 мл воды растворяют 34,8 г дикалия гидрофосфата и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой до 7,50±0,05.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 250 мг диданозина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Полученный раствор фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца диданозина.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца диданозина помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца диданозина и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мгстандартного образца смеси диданозина для оценки пригодности хроматографической системы, содержащей примесь А и дидезоксидидегидроинозин, растворяют в 5 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание:

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

Дидезоксидидегидроинозин: 9-(2,3-Дидезокси-β-D-*глицеро*-пент-2-ен-фуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 42867-68-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока |  2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси дидезоксидидегидроинозина используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Диданозин – 1 (около 16 мин); примесь А – около 0,21; дидезоксидидегидроинозин – около 0,78.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографичесокй системы *разрешение (RS)* между пиками диданозина и дидезоксидидегидроинозина должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии пика (AS)* диданозина и пика примеси А должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику диданозина и пику примеси А, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание примеси А в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·50·10·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·50·10·2}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество диданозина в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·50·2·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·200·100·10·2}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·40},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика диданозина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца диданозина, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество диданозина в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | − | содержание диданозина в стандартном образце диданозина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 2,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей, кроме примеси А – не более 0,5 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца диданозина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца диданозина:

- *фактор асимметрии пика (AS)* диданозина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика диданозина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику диданозина, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание диданозина C10H12N4O3 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100·50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200·2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·12,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика диданозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика диданозина на хроматограмме раствора стандартного образца диданозина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца диданозина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание диданозина в стандартном образце диданозина, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество диданозина в одной капсуле, мг. |

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