МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диданозин, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Диданозин, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь** |  |  |
| **Didanosini pulvis pro solutione ad usum internum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диданозин, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» 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 «Порошки».

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр препарата, 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 пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика диданозина на хроматограмме раствора стандартного образца диданозина (раздел «Количественное определение»).

Время растворения. Не более 30 мин (ОФС «Время растворения»). К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Навеску порошка, соответствующую 2,0 г диданозина, растворяют в 100 мл воды. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

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

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

Испытуемый раствор, раствор сравнения, растворы для проверки чувствительности и разделительной способности хроматографической системы и раствор стандартного образца примеси G используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 3,86 г аммония ацетата в воде, доводят pH потенциометрически аммиака раствором концентрированным 25 % до 8,00±0,05 и доводят объём раствора водой до 1,0 л.

*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*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг диданозина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси G диданозина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца диданозина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В, С, D, E, F, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения 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 | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 3 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, % |
| 0 – 18 | 100 | 0 |
| 18 – 25 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 25 – 45 | 0 | 100 |
| 45 – 50 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 50 – 60 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси G, раствор сравнения и испытуемый раствор.

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

*Относительное время удерживания соединений*. Диданозин – 1 (около 16,5 мин); примесь A – около 0,25; 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 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

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

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*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 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) препарата.

**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» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 200:800.

*Раствор стандартного образца диданозина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца диданозина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

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 2,5;

- *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 3000 теоретических тарелок.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика диданозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика диданозина на хроматограмме раствора стандартного образца диданозина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца диданозина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание диданозина в стандартном образце диданозина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одного флакона, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество диданозина в одном флаконе, г. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.