**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Инозин, капсулы** |  | **ФС** |
| **Инозин, капсулы** |  |  |
| **Inosini capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества инозина C10H12N4O5.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика инозина на хроматограмме раствора стандартного образца инозина (Б) (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 260 нм должен иметь максимум при 249 нм. Отношение оптических плотностей А249/А260 должно составлять от 1,60 до 1,80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую 0,6 г инозина, растворяют в воде, взбалтывают в течение 15 мин, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора водой до метки.

*3. Качественная реакция.*

*Железа(III) хлорида 0,1 % раствор в хлористоводородной кислоте концентрированной.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг железа(III) хлорида, растворяют в хлористоводородной кислоте концентрированной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор орцина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 г орцина, растворяют в спирте 95 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Навеску содержимого капсул, соответствующую 0,15 г инозина, взбалтывают с 20 мл воды и фильтруют. К 2 мл фильтрата, прибавляют 5 мл железа(III) хлорида 0,1 % раствора в хлористоводородной кислоте концентрированной, 0,5 мл раствора орцина и нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 мин; должно образоваться зелёное окрашивание.

**Распадаемость.** Не более 15 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество инозина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 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. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации инозина около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца инозина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца инозина, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца инозина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 249 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество инозина C10H12N4O5, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙900·2}{A\_{0}∙L·100·100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F·P·0,18}{A\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца инозина; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца инозина, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание инозина в стандартном образце инозина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество инозина в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества инозина C10H12N4O5.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,74 г натрия пентансульфоната и 3,12 г натрия дигидрофосфата дигидрата в 700 мл воды и доводят pH раствора фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 50:950.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,2 г инозина, прибавляют 150 мл ПФ, встряхивают в течение 20 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца инозина (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца инозина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца инозина (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца инозина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) гипоксантина и около 25 мг (точная навеска) гуанозина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца инозина (Б) и 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца инозина (А), 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца инозина (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Гуанозин – 2-амино-9-(β-D-рибофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 118-00-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика инозина. |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Инозин – 1 (около 10 мин); гипоксантин – около 0,5; гуанозин – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками инозина и гуанозина должно быть не менее 3.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

- *фактор асимметрии* каждого из пиков (*AS*) инозина, гипоксантина и гуанозина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков инозина, гипоксантина и гуанозина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание гипоксантина и гуанозина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·200·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика гипоксантина или гуанозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гипоксантина или гуанозина на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца гипоксантина или гуанозина, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в гипоксантине или гуанозине, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество инозина в одной капсуле, мг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·200·1·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25·20·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50},$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- сумма гипоксантина и гуанозина – не более 2,5 %;

- сумма других примесей – не более 0,5 %;

- сумма всех примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика 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» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора, приготовленного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца инозина (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца инозина (Б):

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

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

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

Содержание инозина C10H12N4O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·200·20·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·2·25·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

**Хранение**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».