МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Инозин пранобекс, капли для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Инозин пранобекс, капли для приёма внутрь** |  |  |
| **Inosini pranobexi guttae ad usum peroralem** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат инозин пранобекс, капли для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капли» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества инозина пранобекса C10H12N4O5·(C14H22N2O4)3.

**Описание.** Прозрачная желтоватая жидкость с характерным запахом.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика инозина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика 4-ацетамидобензойной кислоты на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном ВY2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

**pH**. От 6,5 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,020 до 1,080 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 4).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,48 г дикалия гидрофосфата в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Метанол—буферный раствор 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—метанол 400:600.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,25 г инозина пранобекса, 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.

*Раствор стандартного образца гипоксатина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гипоксантина (1,7-дигидро-6*Н*-пурин-6-он, CAS 68-94-0), растворяют в 4 мл аммиака раствора 4 % и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца 4-аминобензойной кислоты*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца 4-аминобензойной кислоты (CAS 150-13-0), растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца 4-ацетамидобензойной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца 4-ацетамидобензойной кислоты (CAS 556-08-1), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца гипоксатина, 1,0 мл раствора стандартного образца 4-аминобензойной кислоты, 1,0 мл раствора стандартного образца 4-ацетамидобензойной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 24 мг стандартного образца инозина, растворяют в 50 мл воды, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца гипоксантина, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 4,4 мг 4-ацетамидобензойной кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 2,6 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 15 ºС; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

 *Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3,5 | 100 | 0 |
| 3,5–7,5 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 7,5–12,5 | 0 | 100 |
| 12,5–15 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 15–17 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Инозин – 1 (около 1,5 мин); гипоксантин – около 0,67; 4-аминобензойная кислота – около 1,6; 4-ацетамидобензойная кислота – около 4,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика 4-ацетамидобензойной кислоты должно быть не менее 10.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) гипоксантина должен быть не менее 0,8 и не более 1,8;

– *фактор асимметрии* каждого из пиков (*AS*) 4-аминобензойной кислоты и 4-ацетамидобензойной кислоты должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков гипоксантина, 4-аминобензойной кислоты и 4-ацетамидобензойной кислоты должно быть не более 5,0 % (6 введений);

– *эффективность хроматографической системы* (*N*), рассчитанная по пику гипоксантина, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок;

– *эффективность хроматографической системы* (*N*), рассчитанная по пику 4-аминобензойной кислоты, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙50∙2·1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙0,24∙10∙100∙10·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙48},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика гипоксантина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гипоксантина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца гипоксантина, мг; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание гипоксантина в стандартном образце гипоксантина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество инозина пранобекса в препарате, мг/мл; |
|  | 0,24 | − | массовая доля инозина в инозине пранобексе. |

Содержание 4-аминобензойной кислоты в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙50∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙0,48∙10∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙19,2},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика 4-аминобензойной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика 4-аминобензойной кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца 4-аминобензойной кислоты, мг; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание 4-аминобензойной кислоты в стандартном образце 4-аминобензойной кислоты, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество инозина пранобекса в препарате, мг/мл; |
|  | 0,48 | – | массовая доля 4-ацетамидобензойной кислоты в инозине пранобексе. |

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика 4-ацетамидобензойной кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца 4-ацетамидобензойной кислоты, мг; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание 4-ацетамидобензойной кислоты в стандартном образце 4-ацетамидобензойной кислоты, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество инозина пранобекса в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- гипоксантин – не более 0,2 %;

- 4-аминобензойная кислота – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика 4-ацетамидобензойной кислоты на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,025 %).

**Объём содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

**Доза и однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Капли».

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

**Количественное определение**

***1. Инозин и 4-ацетамидобензойная кислота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,25 г инозина пранобекса, и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца инозина и около 60 мг (точная навеска) стандартного образца 4-ацетамидобензойной кислоты, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 мин. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Время удерживания соединений.* Инозин – около 1,5 мин; 4-ацетамидобензойная кислота – около 6,4 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* каждого из пиков (*АS*) инозина и 4-ацетамидобензойной кислоты должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площадей каждого из пиков инозина и 4-ацетамидобензойной кислоты должно быть не более 1,5 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику инозина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 4-ацетамидобензойной кислоты, должна составлять не менее 100000 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика инозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика инозина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца инозина, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание инозина в стандартном образце инозина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество инозина пранобекса в препарате, мг/мл. |

Содержание 4-ацетамидобензойной кислоты в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика 4-ацетамидобензойной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика 4-ацетамидобензойной кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца 4-ацетамидобензойной кислоты, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание 4-ацетамидобензойной кислоты в стандартном образце 4-ацетамидобензойной кислоты, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество инозина пранобекса в препарате, мг/мл. |

***2. N,N-диметиламино-2-пропанол.*** Определение проводят методом титриметрии.

Объём препарата, соответствующий около 0,25 г инозина пранобекса, помещают в химический стакан вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл воды, встряхивают в течение 15 мин и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 10,317 мг *N,N*-диметиламино-2-пропанола C5H13N2O4.

***3. Инозин пранобекс***

Содержание инозина пранобекса рассчитывают как сумму содержания 4-ацетамидобензойной кислоты, инозина и *N,N*-диметиламино-2-пропанола.

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