**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гесперидин** |  | **ФС.2.4.0020** |
| **Гесперидин** |  |  |
| **Hesperidinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C28H34O15 | М.м. 610,6 |
| [520-26-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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.

Cодержит не менее 90,0 % гесперидина C28H34O15 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От светло-коричневого до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в разбавленных растворах щелочей, очень мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца гесперидина.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

Растворы, содержащие геспередин, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—уксусной кислоты раствор 0,5 % 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки.

*Раствор стандартного образца гесперидина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гесперидина, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца гесперидина и 2 мг фармакопейного стандартного образца неогесперидина, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца гесперидина и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки.

Примечание

Эриоцитрин: (2*S*)-5-гидрокси-7-{[6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил) -β-D-глюкопиранозил]окси}-2-(3,4-дигидроксифенил)-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он [13463-28-0].

Изонарингин нарирутин: (2*S*)-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-7-{[6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси}-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он [14259-46-2].

Реогесперидин: (2*S*)-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-{[2-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси}-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он [13241-33-3].

Диосмин: 5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-{[6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси}-4*H*-1-бензопиран-4-он [520-27-4].

Нарингенин:(2*S*)-5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он [480-41-1].

Дидимин неопонцирин: (2*S*)-5-гидрокси-7-{[6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси}-2-(4-метоксифенил)-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он [14259-47-3].

Гесперетин: (2*S*)-5-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он [520-33-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 284 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика гесперидина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца гесперидина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Гесперидин –1 (около 8 мин); эриоцитрин – около 0,4; изонарингин – около 0,7; неогесперидин – около 1,2; диосмин – около 1,5; нарингенин – около 2,6; дидимин – около 3,0; гесперетин – около 3,8.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками гесперидина и неогесперидина должно быть не менее 1,9.

На хроматограмме раствора стандартного образца гесперидина:

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

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: диосмин – 1,7; нарингенин – 0,5; гесперетин – 0,5.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гесперидина на хроматограмме раствора стандартного образца гесперидина; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца гесперидина, мг; |
|  | *P* | − | содержание гесперидина в фармакопейном стандартном образце гесперидина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь изонарингин нарирутина – не более 4,0 %;

- примесь дидимин неопонцирина – не более 3,0 %;

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

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 5,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,3 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца гесперидина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гесперидина, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гесперидина и испытуемый раствор.

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

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

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

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

Содержание гесперидина C28H34O15 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гесперидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гесперидина на хроматограмме раствора стандартного образца гесперидина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца гесперидина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание гесперидина в фармакопейном стандартном образце гесперидина, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.