МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диданозин** |  | **ФС.2.1.0662** |
| **Диданозин** |  |  |
| **Didanosinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C10H12N4O3 | М.м. 236,23 |
| [69655-05-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9-(2,3-Дидезокси-β-D-*глицеро*-пентофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % диданозина C27H37N3O7S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в диметилсульфоксиде, умеренно растворим в воде, мало растворим в этаноле 96 % и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика диданозина на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –24,2 до –28,2 в пересчёте на безводное вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

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

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Буферный раствор*. Растворяют 3,86 г аммония ацетата в 800 мл воды и доводят pH раствора аммиака раствором 25 % до 8,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*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 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе 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 стандартного образца примеси G*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси G, растворяют в растворителе 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 фармакопейного стандартного образца диданозина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси от A до F, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А:1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он [68-94-0].

Примесь В: 9-(β-D-рибофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [58-63-9].

Примесь С: 9-(2-дезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [890-38-0].

Примесь D:9-(3-дезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [13146-72-0].

Примесь E: 9-(2,3-ангидро-β-D-рибофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [31766-13-9].

Примесь F:9-(2,3-дидезокси-β-D-*глицеро*-пент-2-ен-фуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он [42867-68-5].

Примесь G: 9-(2,3-дидезокси-β-D-*глицеро*-пентофуранозил)-9*H*-пурин-6-амин [4097-22-7].

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1 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.

*Относительное время удерживания соединений*. Диданозин – 1 (около 14 мин); примесь A – около 0,3; 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 1,6.

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

*Проверка пригодности хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей C и D должно быть не менее 2,5.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей В, C, D, Е, F, G не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения каждая (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»), используя стеклянный индикаторный электрод.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 23,62 мг диданозина C10H12N4O3.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.