МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диосмин** |  | **ФС.2.1.0665** |
| **Диосмин** |  |  |
| **Diosminum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C28H32O15 | М.м. 608,54 |
| [520-27-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 102,0 % диосмина C28H32O15 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Серовато-жёлтого или светло-жёлтого цвета порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим или растворим в диметилсульфоксиде, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

\*Растворяется в разбавленных растворах щелочей.

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 диосмина.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—уксусная кислота ледяная—метанол—вода 20:60:280:660.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 5 мг фармакопейного стандартного образца диосмина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В, С, D, Е и F, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки.

Примечание

Примесь А (ацетоизованиллон): 1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этан-1-он [6100-74-9].

Примесь В (гесперидин): (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 [520-26-3].

Примесь С (изороифолин): 5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-7-[(6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил)окси]-4*H*-1-бензопиран-4-он [552-57-8].

Примесь D (6-йододиосмин): 5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-[(6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил)окси]-6-иод-4*H*-1-бензопиран-4-он [1431536-92-3].

Примесь Е (линарин): 5-гидрокси-7-[(6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-2-(4-метоксифенил)-β-D-глюкопиранозил)окси]-4*H*-1-бензопиран-4-он [480-36-4].

Примесь F (диосметин): 5,7-дигидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он [520-34-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания диосмина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Диосмина – 1 (около 4 мин); примесь А – около 0,5; примесь В – около 0,6; примесь С – около 0,8; примесь D – около 2,2; примесь E – около 2,6; примесь F – около 4,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образца диосмина для проверки пригодности хроматографической системы.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 2,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,4; примесь F – 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика примеси В не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %);

- площадь пика каждой из примесей С и E не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика примеси F не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 8,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 8,5 %).

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

**Йод.** Не более 0,1 %. Определение проводят потенциометрическим титрованием, используя йодид-селективный электрод. (ОФС «Потенциометрическое титрование») после сжигания 0,1 г (точная навеска) субстанции (ОФС «Метод сжигания в колбе с кислородом»).

*Раствор гидразина.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,1 г гидразина растворяют в 100 мл воды и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор калия нитрата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 200 г калия нитрата, растворяют в 400 мл азотной кислоты 0,1 М растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор калия йодида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,66 г калия йодида растворяют в 30 мл воды и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Испытуемый раствор.* Помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции в центр не содержащей галогенидов фильтровальной бумаги и заворачивают в виде пакетика, оставляя свободный конец в виде узкой полоски. Подготовленную пробу помещают в держатель. В колбу для сжигания наливают 50 мл гидразина раствора 0,02 %, увлажняют горло колбы водой и пропускают в течение 10 мин ток кислорода через трубку, конец которой находится выше уровня жидкости. Затем осторожно поджигают узкий конец свободной полоски фильтровальной бумаги и немедленно плотно закрывают колбу, пробкой, смоченной водой. По окончании сжигания содержимое колбы встряхивают и оставляют на 1 ч при периодическом перемешивании.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствор калия йодида и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

В химический стакан вместимостью 50 мл помещают 30 мл раствор калия нитрата, в раствор погружают электроды и перемешивают в течение 10 мин. Потенциал раствора должен оставаться стабильным (n*T1*). Прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора, перемешивают и измеряют потенциал раствора (n*T2*).

В химический стакан вместимостью 50 мл помещают 30 мл раствор калия нитрата, в раствор погружают электроды и перемешивают в течение 10 мин. Потенциал раствора должен оставаться стабильным (n*R1*). Прибавляют 80 мкл стандартного раствора, перемешивают и измеряют потенциал раствора (n*R2*).

Абсолютная величина |n*T2-*n*T1*| не должна превышать абсолютную величину |n*R2-*n*R1|*.

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод К.Фишера (полумикрометод,) методика Б). Для определения используют 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,2 % (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 6).

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца диосмина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца диосмина, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют раствор стандартного образца диосмина и испытуемый раствор.

Содержание диосмина C28H32O15 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика диосмина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика диосмина на хроматограмме раствора стандартного образца диосмина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца диосмина, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание диосмина в фармакопейном стандартном образце диосмина, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.