**Меркаптопурин, таблетки ФС**

**Меркаптопурин, таблетки**

**Mercaptopurini tabulettae Взамен ФС 42-2651-95**

Данная фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат меркаптопурин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества меркаптопурина C5H4N4S$ ∙$H2O.

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

**Подлинность**. *1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца меркаптопурина (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 380 нм должны иметь максимумы при 325 нм и минимум при 255 нм (раздел «Растворение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации меркаптопурина около 5,6 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца меркаптопурина*. Около 56 мг (точная навеска) стандартного образца меркаптопурина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и раствора стандартного образца меркаптопурина на спектрофотометре при длине волны 325 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество меркаптопурина C5H4N4S$ ∙$H2O, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙1∙F∙P}{A\_{0}∙100∙100∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙9∙F∙P}{A\_{0}∙100∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | – | оптическая плотность раствора стандартного образца меркаптопурина; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца меркаптопурина, мг; |
|  | *P* | – | содержание меркаптопурина (C5H4N4S$ ∙$H2O) в стандартном образце меркаптопурина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество меркаптопуринав таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) меркаптопурина C5H4N4S$ ∙$H2O.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель*. 4,0 г натрия гидроксида помещают в химический стакан вместимостью 100 мл, растворяют в 100 мл воды. 20,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора до метки метанолом и перемешивают.

*0,1 % раствор муравьиной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, добавляют 1,0 мл муравьиной кислоты безводной, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол – 0,1 % раствор муравьиной кислоты 2:98.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол – 0,1 % раствор муравьиной кислоты 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,25 г меркаптопурина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя и обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры, доводят объем раствора до метки растворителем и перемешивают. Полученный раствор центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин или фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 1,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора 0,1 % раствором муравьиной кислоты до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора до метки 0,1 % раствором муравьиной кислоты и перемешивают.

*Раствор стандартного образца гипоксантина.* Около 12,5 мг стандартного образца гипоксантина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл растворителя, обрабатывая, при необходимости, ультразвуком, и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 12,5 мг СО меркаптопурина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл растворителя, обрабатывая, при необходимости, ультразвуком, добавляют 0,5 мл раствора стандартного образца гипоксантина и доводят объем раствора до метки 0,1 % раствором муравьиной кислоты.

Примечание.

Гипоксантин (примесь А): 1,7-Дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 68-94-0;

Меркаптопурин-дисульфид: 6,6'-Дисульфандиилди(1*H*-пурин), CAS 49707-36-0.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель фенилэтилсилильный, эндкепированный для хроматографии ,4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–8 | 100 | 0 | Изократический |
| 8–20 | 100→0 | 0→100 | Линейный градиент |
| 20–25 | 0 | 100 | Изократический  |
| 25–27 | 0→100 | 100→0 | Линейный градиент |
| 27-30 | 100 | 0 | Изократический |

Хроматографируют растворитель, испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение *(R)* между пиками гипоксантина и меркаптопурина должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения относительное стандартное отклонение площади пика меркаптопурина должно быть не более 5 % (пять определений).

*Относительное время удерживания компонентов*: меркаптопурин – 1 (около 5 мин); гипоксантин – около 0,55; меркаптопурин-дисульфид – около 4,12.

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: гипоксантин – 0,13; меркаптопурин-дисульфид – 0,29.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика меркаптопурин-дисульфида не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %), а также пики, соответствующие пикам на хроматограмме растворителя.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Микробиологическая чистота. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Приготовление растворителя, 0,1 % раствора муравьиной кислоты и испытуемого раствора описаны в разделе «Родственные примеси»

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – 0,1 % раствор муравьиной кислоты 2:98.

*Раствор стандартного образца меркаптопурина.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца меркаптопурина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры, доводят объем раствора до метки растворителем. 2,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки 0,1 % раствором муравьиной кислоты и перемешивают.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель фенилэтилсилильный, эндкепированный для хроматографии ,4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца меркаптопурина и испытуемый раствор.

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

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику меркаптопурина должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика меркаптопурина должно быть не более 2,0 % (пять определений);

- *фактор асимметрии* *(As)* пика меркаптопурина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

Содержание меркаптопурина C5H4N4S$ ∙$H2O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙2,5∙20∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙1∙10∙L}=\frac{S\_{i}∙5∙P∙G}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика меркаптопурина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика меркаптопурина на хроматограмме раствора стандартного образца меркаптопурина; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца меркаптопурина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание меркаптопурина (C5H4N4S$ ∙$H2O) в стандартном образце меркаптопурина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание меркаптопурина в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.