|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аллопуринол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Аллопуринол, таблетки** |  |  |
| **Allopurinoli tabulettae** |  | **Взамен ФС 42-2869-99** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат аллопуринол, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества аллопуринола C5H4N4O.

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

**Подлинность.**

*1. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца аллопуринола (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К навеске порошка растертых таблеток, соответствующей около 0,1 г аллопуринола, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 5 % и 3 мл реактива Фолина-Чокальтеу и 5 мл натрия карбоната раствора 20 %; должно появиться серо-синее окрашивание.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество аллопуринола, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации аллопуринола около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца аллопуринола.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца аллопуринола, растворяют в 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, при необходимости обрабатывая ультразвуком в течение 2 мин, и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Количество аллопуринола, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца аллопуринола; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца аллопуринола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание аллопуринола в стандартном образце аллопуринола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание аллопуринола в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) аллопуринола C5H4N4O.

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

*Раствор дигидрофосфата калия.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,25 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол—раствор дигидрофосфата калия 300:700.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,1 г аллопуринола, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, немедленно доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца примеси А аллопуринола и по 5,0 мг стандартного образца примеси В аллопуринола, стандартного образца примеси С аллопуринола, стандартного образца примеси D аллопуринола, стандартного образца примеси Е аллопуринола, растворяют в 20 мл испытуемого раствора и немедленно доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь А: 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, CAS5334-31-6;

Примесь В: 5-формамидо-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, CAS 22407-20-1;

Примесь С: 5-(4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, CAS 1346604-13-4;

Примесь D: этил(5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилат), CAS 6994-25-8;

Примесь Е: этил(5-формамидо-1*H*-пиразол-4-карбоксилат), CAS 31055-19-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 100→0 | 0→100 |
| 30–40 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Аллопуринол– 1 (около 8 мин); примесь А – около 0,6; примесь В – около 0,8; примесь С – около 0,8; примесь D – около 3,2; примесь Е– около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и аллопуринола должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– площадь пика примесей В и С не должна превышать площадь пика примесей В и С на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика примеси D на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси E не должна превышать площадь пика примеси Е на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– площадь пика каждой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме сравнения А (менее 0,02 %).

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 50 мг аллопуринола, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл раствора натрия гидроксида 0,05 М, встряхивают в течение 20 мин, прибавляют 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл фильтрата и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца аллопуринола.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца аллопуринола, прибавляют 25 мл раствора натрия гидроксида 0,05 М, встряхивают в течение 20 мин, прибавляют 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, встряхивают в течение 10 мин и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца аллопуринола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание аллопуринола C5H4N4O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца аллопуринола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца аллопуринола, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание аллопуринола в стандартном образце аллопуринола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество аллопуринола в одной таблетке, мг. |

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