МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азатиоприн, таблетки** |  | **ФС** |
| **Азатиоприн, таблетки** |  |  |
| **Azathioprini tabulettae** |  | **Взамен ФС 42-1463-96** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества азатиоприна C9H7N7O2S.

**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 иметь максимум при 280 нм и минимум при 242 нм (раздел «Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б, по положению, степени подавления флуоресценции и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца азатиоприна (раздел «Родственные примеси»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 200 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждую корзинку 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 азатиоприна около 5 мкг/мл.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество азатиоприна C9H7N7O2S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A∙500∙F∙1000}{600∙L}=\frac{A∙F}{0,0012∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *600* | **–** | удельный показатель поглощения азатиоприна при длине волны 280 нм; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество азатиоприна в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (*Q*) от заявленного количества азатиоприна C9H7N7O2S.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом высокоэффективной ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными, если не указано иное.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем целлюлозы F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* В делительную воронку помещают 100 мл бутанола, прибавляют 50 мл аммиака раствора 6 М, встряхивают в течение 10 мин и отстаивают до расслоения. Используют верхний слой. ПФ готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор А.* К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей 0,2 г азатиоприна, прибавляют 10 мл аммиака раствора 6 М, перемешивают и фильтруют.

*Испытуемый раствор Б.* К 1,0 мл испытуемого раствора А прибавляют 4,0 мл аммиака раствора 6 М.

*Раствор стандартного образца азатиоприна.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,1 г стандартного образца азатиоприна, растворяют в аммиака растворе 6 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси В, растворяют в аммиака растворе 6 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси C, растворяют в аммиака растворе 6 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Смешивают равные объёмы раствора стандартного образца азатиоприна и раствора стандартного образца примеси В.

Примечание

Примесь B (6-меркаптопурин): 7*H*-пурин-6-тиол, CAS 50-44-2;

Примесь C: 1-метил-4-нитро-5-хлор-1*H*-имидазол, CAS 4897-25-0.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А (100 мкг), испытуемого раствора Б (20 мкг), раствора стандартного образца азатиоприна (20 мкг), раствора стандартного образца примеси В (1 мкг), раствора стандартного образца примеси С (1 мкг) и стандартного раствора. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 15 мин, помещают в насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин, в сушильном шкафу при температуре 50 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме стандартного раствора обнаруживаются две чётко разделённые зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси В, по совокупности величины и степени подавления флуоресценции не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В (не более1,0  %).

На хроматограмме испытуемого раствора А зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси C, по совокупности величины и степени подавления флуоресценции не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С (не более1,0  %).

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 растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг азатиоприна, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, нагревают на водяной бане при перемешивании в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание азатиоприна C9H7N7O2S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A∙250∙100∙G∙1000}{a∙5∙600∙L}=\frac{A∙G}{a∙0,00012∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *a* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *600* | **–** | удельный показатель поглощения азатиоприна при длине волны 280 нм; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество азатиоприна в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».