МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Меркаптопурин моногидрат** |  | **ФС.2.1.0129** |
| **Меркаптопурин** |  |  |
| **Mercaptopurinum monohydricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0129.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C5H4N4S·H2O | М.м. 170,19 |
| [6112-76-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

7*H*-Пурин-6-тиол моногидрат.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % меркаптопурина C5H4N4S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха.

**Растворимость.** Растворим в горячей воде и серной кислоте разведённой 16 %, умеренно растворим в натрия гидроксида растворе 0,1 М, мало растворим в хлористоводородной кислоте разведённой 8,3 %, практически нерастворим в воде.

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 фармакопейный стандартного образца изониазида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 5 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой 0,37 % до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой 0,37 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь только один максимум при 325 нм.

*3. Качественная реакция*. Растворяют 50 мг субстанции в 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 %, доводят объём раствора водой до 2 мл и прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного натрия нитропруссида раствора 1 %. Полученный раствор встряхивают; должно появиться желтовато-зелёное окрашивание, переходящее при подкислении хлористоводородной кислотой разведённой 8,3 % в тёмно-зелёное.

*4. Качественная реакция*. Растворяют 50 мг субстанции в 5 мл аммиака раствора 10 % и прибавляют по каплям свежеприготовленную смесь равных объёмов меди(II) хлорида раствора 3 % и гидроксиламина гидрохлорида раствора 20 %; должен выпасть оранжево-жёлтый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—муравьиной кислоты безводной раствор 0,1 % о/о 20:980.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—муравьиной кислоты безводной раствор 0,1 % о/о 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг субстанции, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора муравьиной кислоты безводной раствором 0,1 % о/о до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 4,5 мг стандартного образца примеси А и 3,0 мг стандартного образца примеси В, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 3 мг стандартного образца примеси D, растворяют в 10 мл диметилсульфоксида и 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.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём муравьиной кислоты безводной раствором 0,1 % о/о до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём муравьиной кислоты безводной раствором 0,1 % о/о до метки.

Примечание

Примесь А (гипоксантин):1,7-Дигидро-6*H*-пурин-6-он [68-94-0].

Примесь В (аденин): 7*H*-пурин-6-амин [443-72-1].

Примесь D: 6,6’-дисульфанедиил-7-H-пурин [90947-51-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм;  |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 4 °С;  |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–8 | 100 | 0 |
| 8–20 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 20–25 | 0 | 100 |
| 25–30 | 0 → 100 | 100 → 0 |

Хроматографируют стандартный раствор,раствор стандартного образца примеси D, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Меркаптопурин – 1 (около 6 мин); примесь В – около 0,3; примесь А – около 0,5; примесь D – около 3,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора; для идентификации пика примеси D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора стандартного образца примеси D.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками примесей В и А должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножают на 0,25.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси B не должна превышать площадь пика примеси B на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,10 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма примесей не должна превышать 0,3 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 10,0 % и не более 12,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) 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 ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,1 г (точная навеска) субстанции в 50 мл диметилформамида и титруют 0,1 Мраствором тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 15,22 мг безводного меркаптопурина C5H4N4S.

ХРАНЕНИЕ

**Хранение.** В герметично закрытой упаковке в защищённом от света месте.