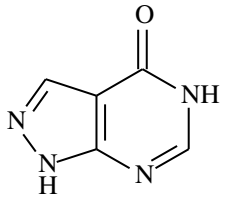
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.1.0342

АЛЛОПУРИНОЛ

Allopurinolum

Allopurinol



$C_5H_4N_4O$ M_r 136,1
[315-30-0]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,5-Дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

Содержание: от 97,0 % до 102,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или почти белый порошок.

***Растворимость*:** очень мало растворима в воде и этаноле (96 %).

Растворима в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: Б.

Вторая идентификация: А, В, Г.

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

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл раствора 4 г/л *натрия гидроксида Р* и доводят объём раствора раствором 10,3 г/л *хлороводородной кислоты Р* до 100,0 мл. 10,0 мл полученного

ПРОЕКТ

раствора доводят раствором 10,3 г/л *хлороводородной кислоты Р* до объёма 100,0 мл.

Спектральный диапазон: 220–350 нм.

Максимум(ы) поглощения: 250 нм.

Минимум поглощения: 231 нм.

Отношение оптических плотностей: A_{231}/A_{250} = от 0,52 до 0,62.

Б. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *аллопуринола*.

В. 0,3 г испытуемого образца растворяют в 2,5 мл *натрия гидроксида раствора разбавленного Р* и прибавляют 50 мл *воды Р*. Встряхивая, медленно прибавляют 5 мл *серебра нитрата раствора Р1*. Должен образоваться белый осадок, который не растворяется в 5 мл *аммиака раствора Р*.

Г. **Тонкослойная хроматография** (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в *аммиака растворе концентрированном Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 20 мг фармакопейного стандартного образца *аллопуринола* растворяют в *аммиака растворе концентрированном Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254} Р*;

– *подвижная фаза: этанол безводный Р–метиленхлорид Р* (40:60 *об/об*);

– *объём наносимой пробы*: 10 мкл;

– *пробег фронта подвижной фазы*: более 2/3;

– *высушивание*: на воздухе;

– *детектирование*: в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

ПРОЕКТ

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, соответствующая ей по положению и по величине.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Используют свежеприготовленные растворы. Растворы хранят и вводят при температуре 8 °С, используя охлаждённый автосамплер.

Испытуемый раствор (а). 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл раствора 4 г/л *натрия гидроксида Р* и немедленно доводят объём раствора подвижной фазой до 50,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 5,0 мл раствора 4 г/л *натрия гидроксида Р* и немедленно доводят объём раствора подвижной фазой до 250,0 мл.

Раствор сравнения (а). 2,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объёма 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объёма 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг фармакопейного стандартного образца *аллопуринола примеси А*, 5 мг фармакопейного стандартного образца *аллопуринола примеси В* и 5,0 мг фармакопейного стандартного образца *аллопуринола примеси С* растворяют в 5,0 мл раствора 4 г/л *натрия гидроксида Р* и немедленно доводят объём раствора подвижной фазой до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объёма 100,0 мл.

Раствор сравнения (в). 20,0 мг фармакопейного стандартного образца *аллопуринола* растворяют в 5,0 мл раствора 4 г/л *натрия гидроксида Р* и немедленно доводят объём раствора подвижной фазой до 250,0 мл.

ПРОЕКТ

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным Р* с размером частиц 5 мкм;

– *подвижная фаза*: раствор 1,25 г/л *калия дигидрофосфата Р*;

– *скорость потока*: 1,4 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 230 нм;

– *объём вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (б);

– *время хроматографирования*: должно в 2 раза превышать время удерживания аллопуринола.

Порядок элюирования веществ: примесь А, примесь В, примесь С, аллопуринол.

Время удерживания: аллопуринол – около 10 мин.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

– *разрешение*: не менее 1,1 между пиками примесей В и С.

Пределы содержания примесей:

– *примесь А*: не более чем двух-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %);

– *примесь В*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 %);

– *примесь С*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,1 %);

– *неспецифицированные примеси*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,10 %);

– *сумма примесей, кроме примесей А, В и С*: не более чем трёхкратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,3 %);

– *неучитываемый предел*: 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

ПРОЕКТ

Примеси D и E. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Используют свежеприготовленные растворы. Растворы хранят и вводят при температуре 8 °С, используя охлаждённый автосамплер.

Раствор А. Раствор 1,25 г/л *калия дигидрофосфата Р*.

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 5,0 мл раствора 4 г/л *натрия гидроксида Р* и немедленно доводят объём раствора раствором А до 100,0 мл.

Раствор сравнения. 5,0 мг фармакопейного стандартного образца *аллопуринола примеси D* и 5,0 мг фармакопейного стандартного образца *аллопуринола примеси E* растворяют в 5,0 мл раствора 4 г/л *натрия гидроксида Р* и немедленно доводят объём раствора раствором А до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объёма 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,05 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, Р* с размером частиц 3 мкм;

– *подвижная фаза*: метанол *Р–раствор 1,25 г/л калия дигидрофосфата Р* (10:90 *об/об*);

– *скорость потока*: 2 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 230 нм;

– *объём вводимой пробы*: по 20 мкл;

– *время хроматографирования*: должно в 1,5 раза превышать время удерживания примеси Е.

Время удерживания: примесь D – около 3,6 мин; примесь Е – около 4,5 мин.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения):

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками примесей D и Е.

Пределы содержания примесей:

ПРОЕКТ

– *примесь D*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %);

– *примесь E*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %).

Примесь F. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

В следующих условиях любой гидразин в образце реагирует с бензальдегидом с образованием бензальдегид азина.

Смесь растворителей. Смесь равных объёмов *натрия гидроксида раствора разбавленного Р* и *метанола Р*.

Раствор А. 2,0 г *бензальдегида Р* растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 250,0 мг испытуемого образца растворяют в 5,0 мл смеси растворителей. Прибавляют 5,0 мл раствора А, смешивают и выдерживают в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Прибавляют 4,0 мл *гексана Р* и встряхивают в течение одной минуты. Дают слоям разделиться, используют верхний слой.

Раствор сравнения. 10,0 мг *гидразина сульфата Р* растворяют в смеси растворителей, обрабатывая ультразвуком в течение около двух минут, и доводят объём раствора смесью растворителей до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора растворяют в 20,0 мл смеси растворителей. 1,0 мл полученного раствора в 20,0 мл смеси растворителей. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 4 мл раствора А, смешивают и выдерживают в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Прибавляют 5,0 мл *гексана Р* и встряхивают в течение одной минуты. Дают слоям разделиться, используют верхний слой.

Контрольный раствор. К 5 мл смеси растворителей прибавляют 4 мл раствора А, смешивают и выдерживают в течение 2,5 ч при комнатной

ПРОЕКТ

температуре. Прибавляют 5,0 мл *гексана Р* и встряхивают в течение одной минуты. Дают слоям разделиться, используют верхний слой.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии, цианосильным Р* с размером частиц 5 мкм, с размером пор 10 нм;

– *температура колонки*: 30 °С;

– *подвижная фаза*: *2-пропанол Р–гексан Р* (5:95 *об/об*);

– *скорость потока*: 1,5 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 310 нм;

– *объём вводимой пробы*: по 20 мкл.

Относительное удерживание по бензальдегиду (время удерживания – около 2,8 мин): бензальдегид азин – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения):

– *разрешение*: не менее 2 между пиками бензальдегида азина и бензальдегида;

– *отношение сигнал/шум*: не менее 20 для пика бензальдегида азина.

Пределы содержания примеси:

– *примесь F*: площадь пика бензальдегида азина на хроматограмме испытуемого раствора не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (10 ppm гидразина сульфата соответствует 2,5 ppm гидразина).

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %.

Определение проводят с использованием 1 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ПРОЕКТ

Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*) в условиях, описанных в испытании *Родственные примеси,* со следующими изменениями.

Вводимая проба: испытуемый раствор (б) и раствор сравнения (в).

Содержание $C_5H_4N_4O$ в процентах рассчитывают с учётом значения содержания аллопуринола в фармакопейном стандартном образце *аллопуринола*.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F.

A. 5-амино-1-*H*-пиразол-4-карбоксамид,

B. 5-(формиламино)-1-*H*-пиразол-4-карбоксамид,

C. 5-(4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид,

D. этил 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилат,

E. этил 5-(формиламино)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат,

F. диазан (гидразин).

ПРОЕКТ