**Сульфасалазин ФС**

**Сульфасалазин**

**Sulfasalazinum Вводится впервые**

2-Гидрокси-5-{[4-(пиридин-2-илсульфамоил)фенил]диазенил}бензойная кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C18H14N4O5S | М.м. 398,39 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 101,5 % сульфасалазина C18H14N4O5Sв пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Желтый или коричневато-желтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим или умеренно растворим в натрия гидроксида растворе 0,1 М, очень мало растворим или практически не растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 или, записанный методом нарушенного полного внутреннего отражения, в области от 4000 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сульфасалазина.

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца сульфасалазина и иметь максимум при 360 нм и минимум при 285 нм (раздел «Количественное определение»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 3,85 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 2,5 г натрия ацетата в 900 мл воды, доводят значение рН до 4,80±0,05 уксусной кислотой ледяной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—метанол 2:8.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартных образцов примесей H, J.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты (примесь H) и около 50 мг (точная навеска) стандартного образца сульфапиридина (примесь J) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 2,0 мг стандартного образца производного сульфасалазина для проверки разделительной способности помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворе сравнения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора раствором сравнения до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 4,4'-[(2-Гидрокси-1,3-фенилен)бис(диазендиил)]бис[*N*-(пиридин-2-ил)бензолсульфонамид], CAS1391062-35-3;

примесь В: 2-Гидрокси-3,5-бис{[4-(пиридин-2-илсульфамоил)фенил] диазенил}бензойная кислота, CAS 1391062-49-9;

примесь С: 2-Гидрокси-5-{[4-(2-иминопиридин-1(2*H*)-ил)фенил]диазенил} бензойная кислота, CAS66030-25-9;

примесь D: 4-[(2-Гидроксифенил)диазенил)]-*N*-(пиридин-2-ил)бензолсульфонамид, CAS 66364-70-3;

примесь E: 2-Гидрокси-4'-(пиридин-2-илсульфамоил)-5-{[4-(пиридин-2-илсульфамоил)фенил]диазенил}[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота, CAS1391062-34-2;

примесь F: 2-Гидрокси-3-{[4-(пиридин-2-илсульфамоил)фенил] диазенил}бензойная кислота, CAS 66364-71-4;

примесь G: 2-Гидрокси-5-{[4',5-бис(пиридин-2-илсульфамоил)[1,1'-бифенил]-2-ил]диазенил}бензойная кислота, CAS 1391062-37-5;

примесь H: 2-Гидроксибензойная кислота, CAS 69-72-7;

примесь I: 2-Гидрокси-5-[(4-сульфофенил)диазенил]бензойная кислота, CAS 21542-82-5;

примесь J: 4-Амино-*N*-(пиридин-2-ил)бензолсульфонамид, CAS 144-83-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 320 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 60 → 45 | 40 → 55 |
| 15 – 25 | 45 | 55 |
| 25 – 60 | 45 → 0 | 55 → 100 |
| 60 – 65 | 0 | 100 |
| 65 – 67 | 0 → 60 | 100 → 40 |
| 67 – 75 | 60 | 40 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартных образцов примесей H, J, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сульфасалазин ˗ 1 (около 16 мин), примесь А ˗ около 2,0; примесь В ˗ около 1,85; примесь С ˗ около 0,8; примесь D ˗ около 1,9; примесь E ˗ около 1,63; примесь F ˗ около 0,85; примесь G ˗ около 1,39; примесь H ˗ около 0,17; примесь I ˗ около 0,28 примесь J ˗ около 0,14.

*Пригодность хроматографической системы*.

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

На хроматограмме раствора стандартных образцов примесей H, J:

˗ *разрешение (R)* между пиками примеси H и примеси J должно быть не менее 2,0.

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) примеси H и примеси J должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси H и примеси J должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика сульфасалазина должно быть не менее 10.

Содержание примеси H и примеси J в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме раствора стандартных образцов примесей H, J; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца салициловой кислоты или сульфапиридина, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | − | содержание салициловой кислоты или сульфапиридина в стандартном образце салициловой кислоты или сульфапиридина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

˗ примеси H ˗ не более 0,5 %;

˗ примеси J ˗ не более 0,5 %;

˗ площади пиков примесей А, B, C, D, E, F, G, I не должны превышать более чем в десять раз площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

˗ площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика сульфасалазина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

˗ суммы примесей – не более 5,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). К 20 мл испытуемого раствора прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % выдерживают 5 мин и фильтруют.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 1,25 г субстанции в 50,0 мл воды, нагревают при температуре 70 °С в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

**Хлориды.** Не более 0,014 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 14,2 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Сульфаты» и доводят объем раствора водой до метки. Для определения используют 10 мл раствора.

**Сульфатная зола**. Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 30 мл воды, 1,0 мл уксусной кислоты раствора 0,1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца сульфасалазина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 30 мл воды, 1,0 мл уксусной кислоты раствора 0,1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфасалазина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 360 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание сульфасалазина C18H14N4O5S в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца сульфасалазина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца сульфасалазина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание сульфасалазина в стандартном образце сульфасалазина, %. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.