|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сульфаметоксазол** |  | **ФС** |
| **Сульфаметоксазол** |  |  |
| **Sulfamethoxazolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

4-Амино-*N*-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензол-1-сульфонамид



|  |  |
| --- | --- |
| C10H11N3O3S | М.м. 253,28 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % сульфаметоксазола C10H11N3O3S в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сульфаметоксазола.

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Аммиака раствор 10 %—вода—нитрометан—диоксан 3:5:41:51.

*Растворитель.* Аммиака раствор концентрированный 25 %—метанол 2:48.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 20 мг субстанции в 5 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца сульфаметоксазола.* Растворяют 20 мг стандартного образца сульфаметоксазола в 5 мл растворителя.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (20 мкг) и раствора стандартного образца сульфаметоксазола (20 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца сульфаметоксазола.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 169 до 172 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**\*Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл смеси натрия гидроксида раствор 8,5 %— вода 1:1 должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5, BY5 или GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность.** К 1,25 г субстанции прибавляют 25 мл воды и нагревают на водяной бане при температуре 70 °С в течение 5 мин, охлаждают на ледяной бане в течение 15 мин и фильтруют. К 20 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 13,6 г калия дигирофосфата в воде, доводят значение рН раствора до 5,30±0,05 калия гидроксида раствором 1 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в ПФ, выдерживая при температуре 45 °С на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5,0 мг стандартного образца примеси F, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг субстанции и 5 мг стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: *N*-{4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)сульфамоил]фенил}ацетамид; CAS 21312-10-7;

Примесь В: 4-амино-*N*-{4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)сульфамоил]фенил}бензол-1-сульфонамид; CAS 135529-16-7;

Примесь С: 5-метил-1,2-оксазол-3-амин; CAS 1072-67-9;

Примесь D: 4-аминобензол-1-сульфоновая кислота; CAS 121-57-3;

Примесь Е: 4-аминобензол-1-сульфонамид; CAS 63-74-1;

Примесь F: 4-амино-*N*-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензол-1-сульфонамид; CAS 17103-52-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика сульфаметоксазола. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сульфаметоксазол – 1 (около 10 мин); примесь D – около 0,3; примесь Е – около 0,35; примесь F – около 0,45; примесь С – около 0,5; примесь А – около 1,2; примесь В – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками сульфаметоксазола и примеси А должно быть не менее 3,5.

*Допустимое содержание примесей*:

– площади пиков каждой из примесей A, B, С, D и Е не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F (не более 0,1 %);

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

– сумма всех примесей – не более 0,3.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,025 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,36 ЕЭ на 1 мг сульфаметоксазола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 25 мг сульфаметоксазола в 1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М.

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г(точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 млводы и 10 млхлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». Конечную точку титрования определяют электрометрически.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 25,33 мг сульфаметоксазола C10H11N3O3S.

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

\*Проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.