**МИНИСТЕРСТВО**

**Ацетазоламид ФС**

**Ацетозаламид**

**Acetazolamidum Вводится впервые**

*N*-(5-Сульфамоил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид



|  |  |
| --- | --- |
| C4H6N4O3S2 | М.м.222,25 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % ацетозаломида C4H6N4O3S2 в пересчёте на сухое вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в воде.

\*Растворяется в разбавленных растворах щелочей.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 650 см-1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ацетазоламида.

Если спектры различаются, субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,003 % раствора субстанции в натрия гидроксида растворе 0,01 М в области длин волн от 230 до 260 нм должен иметь максимум при 240 нм с удельным показателем поглощения от 162 до 176.

Спектр поглощения 0,00075 % раствора субстанции в натрия гидроксида растворе 0,01 М в области длин волн от 260 до 350 нм должен иметь максимум при 292 нм с удельным показателем поглощения от 570 до 620.

*3. Качественная реакция.* В пробирку помещают 20 мг субстанции, прибавляют 4 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и 0,2 г цинка порошка. К краю пробирки подносят смоченную в воде свинцово-ацетатную бумагу; должно появиться коричнево-черное окрашивание.

4. *Качественная реакция.* Растворяют 25 мг субстанции в смеси натрия гидроксида раствор 8,5 %—вода 0,1:5, прибавляют 0,1 мл меди(II) сульфата раствора 10 %; должен образоваться зеленовато-голубой осадок.

**Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 1 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 1 М не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 или ВY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,05 М 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца ацетазоламида для проверки пригодности системы (содержит примеси А, В, С, D, Е и F) растворяют в 1,0 мл ПФ.

Примечание.

Примесь А:*N*-(5-Хлор-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид,CAS60320-32-3;

примесь В: *N*-(1,3,4-Тиадиазол-2-ил)ацетамид,CAS 5393-55-5;

примесь С: *N*-(5-Сульфанил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид, CAS 32873-56-6;

примесь D: 5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид,CAS 14949-00-9;

примесь Е: 5-Ацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-сульфоновая кислота,CAS 827026-60-8;

примесь F: *N*,*N'*-[Иминобис(сульфонил-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)]диацетамид, CAS 80495-47-2.

*Хроматографическиеусловия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель пропоксибензольный, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика ацетазоламида. |

Хроматографируют, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, D, E и F используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу ацетазоламида для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Ацетазоламид – 1 (около 8 мин); примесь Е – около 0,3; примесь D – около 0,4; примесь В – около 0,6; примесь C – около 1,4; примесь А – 2,1; примесь F – около 2,6.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси Е и примеси D должно быть не менее 2.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 2,3; примесь С – 2,6; примесь D – 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей А, B, C, D, Е и F не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Сульфаты.** Не более 0,05 %. (ОФС «Сульфаты», метод 1) Растворяют при нагревании 0,4 г субстанции в 20 мл воды. После охлаждения до комнатной температуры, перемешивают и фильтруют.

**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.

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

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

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида этанольного. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 22,22 мг ацетазоламида C4H6N4O3S2.

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

\*Приводится для информации.