МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сульфасалазин, таблетки кишечнорастворимые** |  | **ФС** |
| **Сульфасалазин, таблетки** **кишечнорастворимые** |  |  |
| **Sulfasalazini tabulettae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат сульфасалазин, таблетки кишечнорастворимые (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества сульфасалазина C18H14N4O5S.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность.** *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца сульфасалазина (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество сульфасалазина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Кислотная стадия*

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 120 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 120 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца сульфасалазина*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 11 мг (точная навеска) стандартного образца сульфасалазина, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфасалазина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 351 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество сульфасалазина C18H14N4O5S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙900∙5}{A\_{0}∙L∙50∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,9}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца сульфасалазина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульфасалазина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульфасалазина в стандартном образце сульфасалазина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульфасалазина в одной таблетке, мг. |

Через 120 мин в раствор должно перейти не более 10 % (*Q*) от заявленного количества сульфасалазина C18H14N4O5S.

***Буферная стадия***

*Буферный раствор*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 6,8 г калия дигидрофосфата и 1,66 г натрия гидроксида, растворяют в воде, при необходимости доводят значение pH до 7,50 ± 0,05 натрия гидроксида раствором 2 М или фосфорной кислотой концентрированной и доводят объем раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Испытуемый раствор*. Меняют среду растворения декантацией или переносом испытуемой единицы в новый сосуд для растворения. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации сульфасалазина около 11 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца сульфасалазина*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 11 мг (точная навеска) стандартного образца сульфасалазина, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфасалазинана спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 359 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество сульфасалазина C18H14N4O5S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙5}{A\_{0}∙L∙50∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,9}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца сульфасалазина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульфасалазина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание сульфасалазина в стандартном образце сульфасалазина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульфасалазина в одной таблетке, мг. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 85 % (*Q*) от заявленного количества сульфасалазина C18H14N4O5S.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 2,5 г натрия ацетата в воде, доводят значение рН до 4,80±0,05 уксусной кислотой ледяной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—метанол 200:800.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 7,5 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г сульфасалазина, прибавляют 70 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси H и около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси J, растворяют в растворителе, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг стандартного образца производного сульфасалазина для проверки разделительной способности (CAS 42753-55-9), растворяют в растворе сравнения и доводят объём раствора раствором сравнения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором сравнения до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь H: 2-гидроксибензойная кислота, CAS 69-72-7.

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

*Хроматографические условия*

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

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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, стандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сульфасалазин – 1 (около 16 мин), примесь J – около 0,14; примесь Н – около 0,17; производное сульфасалазина – около 1,15.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси J и примеси H 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 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси Н и примеси J, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* сульфасалазина должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика сульфасалазина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику сульфасалазина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание примеси H и примеси J в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси Н или примеси J, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце примеси Н или примеси J, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество сульфасалазина в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфасалазина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь H – не более 0,5 %;

- примесь J – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 5,0 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,15 г сульфасалазина, прибавляют 70 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата, прибавляют 4,0 мл уксусной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца сульфасалазина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца сульфасалазина, прибавляют 7 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 4,0 мл уксусной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, прибавляют 4,0 мл уксусной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфасалазина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 359 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание сульфасалазина C18H14N4O5S в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙200∙1}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙10∙200}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{A\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца сульфасалазина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульфасалазина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульфасалазина в стандартном образце сульфасалазина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульфасалазина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».