МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сульфадиазин серебра** |  | **ФС** |
| **Сульфадиазин серебра** |  |  |
| **Sulfadiazinum argentum** |  | **Взамен ВФС 42-1954-89** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 4-Амино-*N*-пиримидин-2-ил-бензен-сульфонамид серебра | |
|  | |
| C10H9AgN4O2S | М.м. 357,14 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % от заявленного количества сульфадиазина серебра C10H9AgN4O2S в пересчёте на сухое вещество.

Содержит не менее 29,3 % и не более 30,5 % серебра Ag.

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

\*На свету желтеет.

**Растворимость.** Мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в спирте 96 %, хлороформе и эфире.

**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 сульфадиазина серебра.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика сульфадиазина на хроматограмме раствора стандартного образца сульфадиазина серебра (раздел «Количественное определение. 1. Сульфадиазин серебра»).

*3. Качественная реакция.* Испытуемый раствор должен давать характерную реакцию Б на серебро (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в 7,5 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 0,77 г аммония ацетата в 800 мл воды и доводят значение pH до 5,20±0,05 уксусной кислотой. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* Ацетонитрил—аммиака раствор концентрированный 25 %—вода 50:60:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сульфадиазина серебра.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца сульфадиазина серебра и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси 2 и 10 мг стандартного образца примеси 3, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1 (сульфаниловая кислота): 4-аминобензолсульфоновая кислота, CAS 121-57-3.

Примесь 2 (сульфагуанидин): *N*-(4-аминобензолсульфонил)гуанидин, CAS 57-67-0.

Примесь 3 (сульфаниламид): 4-аминобензолсульфонамид, CAS 63-74-1.

Примесь 4: 2-аминопиримидин, CAS 109-12-6.

Примесь 5 (ацетилсульфадилазин): *N*-{4-[*N*-(пиримидин-2-ил)сульфамоил]фенил}ацетамид, CAS 127-74-2.

Примесь 6: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 98 | 2 |
| 4–16 | 98 → 40 | 2 → 60 |
| 16–20 | 40 | 60 |
| 20–22 | 40 → 20 | 60 → 80 |
| 22–32 | 20 | 80 |
| 32–34 | 20 → 98 | 80 → 2 |
| 34–40 | 98 | 2 |

Хроматографируютраствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца сульфадиазина серебра и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сульфадиазин – 1; примесь 1 – около 0,27; примесь 2 – около 0,65; примесь 3 – около 0,71; примесь 4 – около 0,82; примесь 5 – около 1,14; примесь 6 – 1,28.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 2 и примеси 3 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца сульфадиазина серебра *относительное стандартное отклонение* площади пика сульфадиазина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 3,7; примесь 4 – 2,08.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфадиазина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца сульфадиазина, мг; |
|  | *P* | − | содержание сульфадиазина серебра в стандартном образце сульфадиазина серебра, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примеси 1 и 4 – не более 0,3 % каждая;

- примесь 5 – не более 0,2 %;

- примесь 6 – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

**Нитраты.** Не более 0,1 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор хромотроповой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг хромотроповой кислоты, растворяют в холодной серной кислоте концентрированной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* К 1,0 г субстанции прибавляют 15,0 мл воды, перемешивают в течение 20 мин и фильтруют через свободный от нитратов фильтр. В пробирку помещают 3,0 мл полученного раствора, охлаждают на ледяной бане и прибавляют 7,0 мл раствора хромотроповой кислоты, выдерживают на ледяной бане в течение 3 мин, вынимают пробирку и оставляют на 30 мин.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимость 100 мл помещают 33 мг калия нитрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В пробирку помещают 1,0 мл полученного раствора и 2,0 мл воды, охлаждают на ледяной бане и прибавляют 7,0 мл раствора хромотроповой кислоты, выдерживают на ледяной бане в течение 3 мин, вынимают пробирку и оставляют на 30 мин.

*Контрольный раствор.* В пробирку помещают 3,0 мл воды, охлаждают на ледяной бане и прибавляют 7,0 мл раствора хромотроповой кислоты, выдерживают на ледяной бане в течение 3 мин, вынимают пробирку и оставляют на 30 мин.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при 408 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения контрольный раствор.

Содержание нитратов в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска калия нитрата, мг; |
|  | *62,00* | – | ионная масса нитрата; |
|  | *101,10* | – | молекулярная масса калия нитрата. |

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

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

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

**Количественное определение**

***1. Сульфадиазин серебра***

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сульфадиазина серебра.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца сульфадиазина серебра, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца сульфадиазина серебра и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца сульфадиазина серебра:

*- фактор асимметрии пика (AS)* сульфадиазина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика сульфадиазина должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание сульфадиазина серебра C10H9AgN4O2S в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сульфадиазина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика сульфадиазина на хроматограмме раствора стандартного образца сульфадиазина серебра; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца сульфадиазина серебра, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание сульфадиазина серебра в стандартном образце сульфадиазина серебра, %. |

***2. Серебро***

Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции прибавляют к 75 мл воды и 25 мл азотной кислоты концентрированной, перемешивают в течение 15 мин и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически с использованием электрода на основе серебра в качестве индикаторного и электрода сравнения с двойным переходом (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата соответствует 10,79 мг серебра Ag.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.