МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацетазоламид** |  | **ФС.2.1.0629** |
| **Ацетазоламид** |  |  |
| **Acetazolamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C4H6N4O3S2 | М.м. 222,25 |
| [59-66-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

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

\*Растворяется в разбавленных растворах щелочных гидроксидов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 650 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ацетазоламида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора А в области длин волн от 230 до 260 нм должен иметь максимум при 240 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 162 до 176. Спектр поглощения испытуемого раствора Б в области длин волн от 260 до 350 нм должен иметь максимум при 292 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 570 до 620.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,01 М до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,01 М до метки.

*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-чёрное окрашивание.

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

ИСПЫТАНИЯ

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 опалесценции (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 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 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 флакона (виалы) фармакопейного стандартного образца ацетазоламида для проверки пригодности системы, содержащего 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 [60320-32-3].

Примесь В: *N*-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид [5393-55-5].

Примесь С: *N*-(5-сульфанил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид [32873-56-6].

Примесь D: 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид [14949-00-9].

Примесь Е: 5-ацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-сульфоновая кислота [827026-60-8].

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| 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.

*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 – около 2,1; примесь F – около 2,6.

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

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

*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:

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

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь пика ацетазоламида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых 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). Высушивают до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 100–105 °С.

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 2.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции 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 защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.