МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сульфадиметоксин** |  | **ФС.2.1.0180** |
| **Сульфадиметоксин** |  |  |
| **Sulfadimethoxinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0180.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H14N4O4S | М.м. 310,33 |
| [122-11-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензол-1-сульфонамид.

Содержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % сульфадиметоксина C12H14N4O4S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Мало растворим в спирте 96 %, мало или очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде.

Легко растворяется в хлористоводородной кислоте разведённой и в натрия гидроксида растворе 1 М.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия (*ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца сульфадиметоксина.

*2. Качественная реакция.* Раствор 50 мг субстанции в 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной должен давать характерную реакцию на первичные ароматические амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 197 до 202 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность. Нагревают 1,0 г субстанции на водяной бане при температуре 70 °С в течение 5 мин с 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, быстро охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Прибавляют к 25 мл фильтрата 0,2 мл бромтимолового синего раствора 0,04 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

*Буферный раствор*. Растворяют 6 г натрия дигидрофосфата в 950 мл воды для хроматографирования и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 7,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 250:750.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 250:350:400.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца сульфодиметоксина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца сульфодиметоксина, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца сульфодиметоксина и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4 мг фармакопейного стандартного образца сульфодиметоксина для идентификации пиков (содержит примеси А и F), растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Примечание

Примесь А: 2,6-диметоксипиримидин-4-амин [3289-50-7].

Примесь F: 4-амино-*N*-(2-гидрокси-6-метоксипиримидин-4-ил)бензол-1-сульфонамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 100 | 0 |
| 10–30 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 30–35 | 0 | 100 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Сульфодиметоксин – 1 (около 11 мин); примесь F – около 0,4; примесь А – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примесей А и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу сульфодиметоксина для идентификации примесей.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика сульфодиметоксина должно быть не менее 40.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками сульфодиметоксина и примесью А должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* сульфодиметоксина должен быть не более 2,0.

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца сульфодиметоксина, мг; |
|  | *P* | – | содержание сульфодиметкоксина в фармакопейном стандартном образце сульфодиметоксина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси А и F – не более 0,15 % каждая;

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

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

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

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают 0,5 г субстанции в течение 3 мин со смесью 0,5 мл азотной кислоты разведённой 16 % и 9,5 мл воды, фильтруют и доводят 4,0 мл фильтрата водой до 10 мл.

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Встряхивают 1 г субстанции в течение 3 мин со смесью 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и 19,5 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,5 г (точная навеска) субстанции в смеси 75 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 31,03 мг сульфадиметоксина C12H14N4O4S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.