МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сульфадимидин** |  | **ФС.2.1.0181** |
| **Сульфадимидин** |  |  |
| **Sulfadimidinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0181.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C12H14N4O2S | М.м. 278,33 |
| [57-68-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)бензолсульфонамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % сульфадимидина C12H14N4O2S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или слегка желтоватый порошок.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 % и, практически нерастворим в воде.

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 сульфадимидина.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на ароматические первичные амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3. Качественная реакция.* Взбалтывают 0,1 г субстанции с 3 мл натрия гидроксида раствором 0,1 М в течение 1–2 мин и фильтруют; к фильтрату прибавляют 1 мл меди(II) сульфата раствора 10 %; должен образоваться осадок желтовато-зелёного цвета, быстро переходящий в коричневый (отличие от других сульфамидных препаратов).

*4. Качественная реакция.* К 0,1 г субстанции прибавляют 1 мл воды и 0,3 мл натрия нитропруссида окисленного раствора; при перемешивании раствора должно появиться фиолетовое окрашивание (отличие от других сульфамидных препаратов).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 197 до 200 °C (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 5 мл натрия гидроксида раствора 1 М должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность. Нагревают 1,25 г субстанции на водяной бане при температуре 70 °С в течение 5 мин с 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, быстро охлаждают до комнатной температуры в течении 15 мин и фильтруют. К 20 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора 0,04 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 100 мл воды, добавляют 6 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 250 мл аммиака раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 800 мл раствора А, доводят рН раствора раствором Б до 6,50и доводят объём раствора раствором А до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Растворитель.* Натрия гидроксида раствор 4 %—ацетонитрил—вода 2,5:25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 41 мл растворителя и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца сульфацетамида (примесь Е) и 5 мг фармакопейного стандартного образца сульфагуанидина (примесь С), растворяют в 41 мл растворителя и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь C: *N*-(4-аминобензолсульфонил)гуанидин [57-67-0].

Примесь D: 4-аминобензолсульфонамид [63-74-1].

Примесь E: *N*-(4-аминобензолсульфонил)ацетамид [144-80-9].

Примесь G: 4-амино-*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-хлорбензолсульфонамид, или 4-амино-*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-3-хлорбензолсульфонамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм**,** силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 241 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 100 | 0 |
| 25–35 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 35–45 | 0 | 100 |
| 45–50 | 0 → 100 | 100 → 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Сульфадимидин – 1 (около 20 мин); примесь Е – около 0,13; примесь С – около 0,15; примесь D – около 0,2; примесь G – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограммераствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей Е и С должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пиков каждой из примесей С, D, G не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,03 %).

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

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Взбалтывают 0,5 г субстанции с 20 мл воды в течение 1–2 мин, фильтруют и доводят 4,0 мл фильтрата водой до 10 мл.

**Сульфаты.** Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

**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 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 0,25 г (точная навеска) субстанции в смеси 10 мл воды и 20 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, охлаждают до комнатной температуры и титруют в соответствии с ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют 0,1 % раствор тропеолина ОО.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,83 мг сульфадимидина C12H14N4O2S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.