

СУЛЬФАСАЛАЗИНУ ТАБЛЕТКИ КИШКОВОРОЗЧИННІ

Sulfasalazini tabulettae enterosolubiles

SULFASALAZINE GASTRO-RESISTANT TABLETS

Сультасалазину таблетки кишковорозчинні містять сульфасалазин. Вони вкриті кишковорозчинною оболонкою.

Препарат має відповідати вимогам монографії «Таблетки» й наведеним нижче вимогам.

Вміст сульфасалазину ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) у таблетці. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від вмісту сульфасалазину, зазначеного в маркуванні.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

Підготування випробовуваного зразка. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.2 г сульфасалазину, додають 100 мл метанолу Р, витримують в ультразвуковій бані протягом 30 хв і фільтрують. Фільтрат випарюють насухо й сушать за температури 35 °С і тиску 2 кПа протягом 1 год.

Відповідність: спектр ФСЗ ДФУ сульфасалазину або *referens spectrum of sulfasalazine (RS 429)* Британської Фармакопеї.

В. Переглядають хроматограми, одержані у випробуванні «Супровідні домішки».

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с).

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення (2.9.3).

Середовище розчинення: фосфатний буферний розчин, приготований так: 6.8 г калію дигідрофосфату Р і 1.66 г натрію гідроксиду Р розчиняють у воді Р, доводять водою Р до об'єму 1000 мл і доводять рН до 7.5 натрію гідроксиду розчином Р, якщо потрібно; 900 мл.

Обладнання: прилад 2, швидкість обертання — 50 об/хв.

Час розчинення: 45 хв.

Випробовуваний розчин. Аліквоту фільтрату проби розводять, якщо потрібно, середовищем розчинення,

щоб одержати розчин з очікуваною концентрацією 0.05 мг/мл сульфасалазину.

Розчин порівняння. Готують розчин із концентрацією 0.05 мг/мл ФСЗ ДФУ сульфасалазину або *sulfasalazine BPCRS* у середовищі розчинення.

Компенсаційний розчин. Середовище розчинення.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину й розчину порівняння вимірюють у максимумі за довжини хвилі 406 нм.

Нормування: не менше 75 % (Q) від вмісту $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, зазначеного в маркуванні.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.1 г сульфасалазину, додають 100 мл аміаку розчину розведеного РЗ, струшують протягом 30 хв і центрифугують. Використовують надосадову рідину.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять аміаку розчином розведеним РЗ до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). Готують розчин із концентрацією 0.01 мг/мл ФСЗ сульфасалазину модифікованого для розділювальної здатності (*sulfasalazine derivative for resolution EPCRS*) в розчині порівняння (а).

Розчин порівняння (с). Готують розчин із концентрацією 0.01 мг/мл ФСЗ ДФУ сульфасалазину або *sulfasalazine BPCRS* в аміаку розчині розведеному РЗ.

Розчин порівняння (d). 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять аміаку розчином розведеним РЗ до об'єму 20.0 мл.

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний Р (5 мкм)⁽¹⁾.

Рухома фаза:

— рухома фаза А: розчин, що містить 0.13 г/л натрію дигідрофосфату Р і 2.5 г/л натрію ацетату Р, рН якого доведено до 4.8 оцтовою кислотою льодяною Р;

— рухома фаза В: рухома фаза А — метанол Р (10:40);

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
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
67–77	60	40

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 320 нм.

1) Наприклад, Nucleosil C18.

Інжекція: 20 мкл.

Відносне утримування до сульфасалазину (час утримування — приблизно 24 хв): домішки Н — приблизно 0.16; домішки І — приблизно 0.28; домішки С — приблизно 0.80; домішки F — приблизно 0.85; домішки G — приблизно 1.39; домішки E — приблизно 1.63; домішки В — приблизно 1.85; домішки D — приблизно 1.90; домішки А — приблизно 2.00.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

— *ступінь розділення:* не менше 3.0 між піками сульфасалазину й сульфасалазину модифікованого.

Нормування:

— *домішки А, В, С, D, E, F, G:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка кожної домішки не має перевищувати площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1 %);

— *будь-яка інша домішка:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.1 %);

— *сума домішок:* на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків усіх домішок не має перевищувати чотирьох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (4 %);

— *не враховують:* не враховують будь-який пік із часом утримування меншим за 6 хв (відповідає саліциловій кислоті та сульфапіридину) і будь-який пік, площа якого не перевищує площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d) (0.05 %).

Саліцилова кислота та сульфапіридин. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.1 г сульфасалазину, додають 100 мл *аміаку розчину розведеного РЗ*, струшують протягом 30 хв і центрифугують. Використовують надосадову рідину.

Розчин порівняння. Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл *саліцилової кислоти Р* (домішка Н) і 0.5 мг/мл *ФСЗДФУ сульфапіридину* або *sulfapyridine ВРСRS* (домішка J) в *аміаку розчині розведеному РЗ*. 1.0 мл одержаного розчину доводять *аміаку розчином розведеним РЗ* до об'єму 50.0 мл.

Колонка:

— *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* *силікагель для хроматографії октадецилсилільний Р* (5 мкм)⁽²⁾.

Рухома фаза: рухома фаза В, описана у випробуванні «Супровідні домішки», — рухома фаза А, описана у випробуванні «Супровідні домішки», (30:70).

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 300 нм.

Інжекція: 20 мкл.

Час хроматографування: 10 хв.

Час утримування: саліцилової кислоти — приблизно 6 хв, сульфапіридину — приблизно 7 хв.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

— *ступінь розділення:* не менше 2.0 між піками саліцилової кислоти і сульфапіридину.

Нормування: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка саліцилової кислоти і сульфапіридину не має перевищувати 0.5 площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (0.5 % кожної домішки).

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазонах (2.2.25).

Випробовуваний розчин. До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.15 г сульфасалазину, додають 50 мл *0.1 М розчину натрію гідроксиду Р*, струшують, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл, фільтрують і відкидають перші 20 мл фільтрату. До 750 мл *води Р* додають 5.0 мл фільтрату, 20.0 мл *оцтової кислоти 0.1 М розчину Р^N*, перемішують і доводять *водою Р* до об'єму 1000.0 мл.

Розчин порівняння. 0.15 г *ФСЗДФУ сульфасалазину* або *sulfasalazine ВРСRS* розчиняють у 50 мл *0.1 М розчину натрію гідроксиду Р* і доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл. До 750 мл *води Р* додають 5.0 мл одержаного розчину, 20.0 мл *оцтової кислоти 0.1 М розчину Р^N*, перемішують і доводять *водою Р* до об'єму 1000.0 мл.

Оптичну густину випробовуваного розчину й розчину порівняння вимірюють у максимумі за довжини хвилі 359 нм.

Обчислюють вміст $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ у таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, враховуючи заявлений вміст $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ у *ФСЗДФУ сульфасалазину* або *sulfasalazine ВРСRS*.

ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії Sulfasalazine Європейської Фармакопеї.

Монографію розроблено на основі монографії Sulfasalazine Gastro-resistant Tablets Британської Фармакопеї.

2) Наприклад, Nucleosil C18.