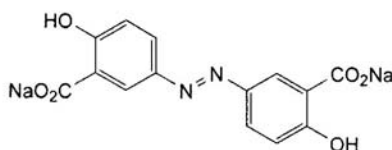


OLSALAZINUM NATRICUM

Olsalazin-nátrium

 $C_{14}H_8N_2Na_2O_6$ M_r 346,2

DEFINÍCIÓ

Dinátrium- (6,6'-dihidroxi-3,3'-diazéndiildibenzoát)

Tartalom: 98,0–102,0 % (szárított és acetátmentes anyagra).

SAJÁTSÁGOK

Küllem: sárga, finom, kristályos por.*Oldékonyság:* vízben mérsékelten oldódik; dimetil-szulfoxidban oldódik; metanolban alig oldódik.

Polimorfíára hajlamos.

AZONOSÍTÁS

Első azonosítás: B, D.*Második azonosítás:* A, C, D.

- A. Abszorpciós spektrofotometria az ultraibolya és látható színek tartományban (2.2.25)

Vizsgálati oldat 40,0 mg anyagot 5 ml 0,1 M nátrium-hidroxid-oldatban oldunk, majd az oldatot *R* nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát 7,8 g/l töménységű, *R* tömény nátrium-hidroxid-oldattal 7,2 pH-értékre beállított oldatával (tompítóoldat) 100,0 ml-re hígítjuk. Az oldat 2,0 ml-ét a tompítóoldattal 100,0 ml-re hígítjuk.

Hullámhossz tartomány: 240–400 nm (2.2.25).

Abszorpciós maximumok: 255 és 362 nm.

Abszorbanciarány: $A_{255}/A_{362} = 0,53 - 0,56$.

B. Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

Összehasonlítás: CRS olsalazin-nátriummal.

Amennyiben a szilárd anyagok spektrumai között eltérés mutatkozik, a vizsgálandó anyagot és a referenciaanyagot *R metanol*ban külön-külön oldjuk, majd az oldatokat szárazra párologtatjuk, és a maradékokból új spektrumokat veszünk fel.

C. Vékonyréteg-kromatográfia (2.2.27). A vizsgálathoz *R VRK szilikagél F₂₅₄ lemezt* használunk.

Vizsgálati oldat. A vizsgálandó anyag 10 mg-ját 1 térfogatrész *R2 hígított ammónia*–oldat és 4 térfogatrész *R alkohol* elegyével 10 ml-re oldjuk.

Összehasonlító oldat (a). 10 mg CRS olsalazin-nátriumot 1 térfogatrész *R2 hígított ammónia*–oldat és 4 térfogatrész *R alkohol* elegyével 10 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (b). 5 mg CRS szulfaszalazint az *a*) összehasonlító oldattal 5 ml-re oldunk.

Lemez: *R VRK szilikagél F₂₅₄ lemez.*

Mozgófázis: *R vízmentes hangyasav* – *R acetone* – *R diklórmetán* (5+50+60 V/V)

Felvitel: 10 µl

Kifejlesztés: 15 cm fronttávolságig.

Szárítás: levegőn.

Előhívás : 254 nm-es ultraibolya fényben.

Rendszeralkalmasság: *b*) összehasonlító oldat
– a kromatogramon két, egymástól elkülönülő folt látható.

Értékelés: A vizsgálati oldat kromatogramján megjelenő főfolt – helyét és méretét tekintve – egyezték meg az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főfolttal.

- D. A vizsgálandó anyag 0,5 g-jához 2 ml *R tömény kénsavat* adunk. A folyadékot felforraljuk és a maradékot fokozatosan izzásig hevítjük. A hevítést addig folytatjuk, amíg csaknem fehér vagy legfeljebb szürkés színű maradék képződik. Az izzítás hőmérséklete a 800 °C-ot nem haladhatja meg. A maradékot 10 ml forrásban lévő *R vízben* oldjuk, majd az oldatot szűrjük. A szüredék 2 ml-ével a nátriumion *a*) pont szerinti azonossági reakcióját elvégezve (2.3.1) az előírt változás észlelhető.

VIZSGÁLATOK

Acetát. Folyadékkromatográfia (2.2.29).

Vizsgálati oldat. 0,125 g vizsgálandó anyagot 25,0 ml *R vízben* oldunk, majd az oldathoz 1,0 ml *R hígított sósavat* adunk. Az oldatot centrifugáljuk, majd egy 0,45 µm-es szűrőn, ezt követően pedig egy, a kloridionok eltávolítására alkalmas szűrőn átszűrjük.

Összehasonlító oldat (a). 0,140 g *R nátrium-acetátot* , 0,150 g *R nátrium-formiátot* és 0,180 g *R kálium-szulfátot* 100,0 ml *R vízben* oldunk. Az oldat 1,0 ml-ét *R vízzel* 100,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (b). Megfelelő mennyiségű *R nátrium-acetát* felhasználásával legalább öt, acetátot 10 – 50 µg/ml töménységben tartalmazó összehasonlító oldatot készítünk.

Oszlop:

- méretei: l=0,25 m hosszú, Ø=6 mm belső átmérőjű,

R kromatográfias célra szánt ionkizárásos gyantával töltött, kb. 27 milliekvivalens/oszlop kapacitású elválasztó oszlop,

- elnyomó oszlop,
- mozgófázis: 0,0001 M sósav; áramlási sebessége: 0,9 ml/perc,
- 10 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ értékre beállított vezetőképességi detektor.

Az *a*) összehasonlító oldat 0,1 ml-ét injektáljuk. A kromatogramon három elkülönülő csúcs jelenik meg. A vizsgálati oldat és a *b*) összehasonlító oldat 0,1 ml-ét injektáljuk. Az összehasonlító oldatok leolvasott adatainak átlagából kalibrációs görbét készítünk, majd ennek segítségével meghatározzuk a vizsgálati oldat acetát-koncentrációját. Megmérjük az acetátnak megfelelő csúcs területét. Az acetát százalékos mennyiségét az alábbi kifejezésből számítjuk ki:

$$\frac{2.6c}{m}$$

ahol

- c* = a vizsgálati oldat acetát-koncentrációja ($\mu\text{g/ml}$), a *b*) összehasonlító oldat kalibrációs görbéjéből lineáris interpolációval meghatározva,
m = a minta tömege (mg).

Metánszulfonsav. Folyadékkromatográfia (2.2.29).

Vizsgálati oldat. A vizsgálandó anyag 0,25 g-ját 20 ml *R* vízben oldjuk, hozzáadunk 1,0 ml *R* hígított sósavat, majd az oldatot *R* vízzel 25,0 ml-re hígítjuk. Az oldatot centrifugáljuk, majd egy 0,45 μm -es szűrőn, ezt követően pedig egy kloridionok eltávolítására alkalmas szűrőn átszűrjük.

Összehasonlító oldat (a). 0,25 g *R* metánszulfonsavat 50 ml *R* vízben oldunk. Hozzáadunk 0,58 g *R* nátrium-acetátot és 0,08 g *R* nátrium-kloridot, majd az oldatot *R* vízzel 100,0 ml-re hígítjuk. Az így készült oldat 1,0 ml-ét *R* vízzel 100,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (b). 0,10 g *R* metánszulfonsavat *R* vízzel 100,0 ml-re oldunk. Az oldat 3,0 ml-ét *R* vízzel 100,0 ml-re hígítjuk.

A fordított fázisú ionkromatográfias eljárás javasolt körülményei:

- 0,035 m hosszú, 4 mm belső átmérőjű, *R* fordított fázisú ionkromatográfia céljára szánt gyantával (10 μm) töltött előtét oszlop,

- 0,25 m hosszú, 4 mm belső átmérőjű *R fordított fázisú ionkromatográfia céljára szánt gyantával* (10 µm) töltött elválasztó oszlop,
- mozgófázis: *R kromatográfias célra szánt acetonitril* (10 térfogatrész) és literenként 1,6 g *R tetrabutylammónium-hidroxidot* és 0,053 g *R vízmentes nátrium-karbonátot* tartalmazó oldat (990 térfogatrész) elegye; áramlási sebessége: 1,0 ml/perc,
- 50 µS·cm⁻¹ értékre beállított vezetőképességi detektor.

100 µl *a*) összehasonlító oldatot injektálunk. A vizsgálat csak abban az esetben értékelhető, ha a kromatogramon három, egymástól elkülönülő folt látható. 100 µl vizsgálati oldatot és 100 µl *b*) összehasonlító oldatot injektálunk. A vizsgálati oldat kromatogramján a metánszulfonsavnak megfelelő csúcs területe nem haladhatja meg a *b*) összehasonlító oldat kromatogramján látható, megfelelő csúcs területét (0,3 %).

Rokon vegyületek. Folyadékkromatográfias vizsgálatot végzünk (2.2.29).

Vizsgálati oldat. A vizsgálandó anyag 20,0 mg-ját az A-mozgófázissal 25,0 ml-re oldjuk.

Összehasonlító oldat (a). A vizsgálati oldat 0,5 ml-ét az A-mozgófázissal 100,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (b). 20,0 mg *CRS hatékonysági vizsgálatra szánt olszalazin-nátriumot* az A-mozgófázissal 25,0 ml-re oldunk.

A kromatográfias vizsgálat javasolt körülményei:

- 0,125 m hosszú, 4,0 mm belső átmérőjű, *R kromatográfias célra szánt, oktadecilszililezett szilikagéllal* (5 µm) töltött rozsdamentes acél oszlop,
- 1 ml/perc áramlási sebességű mozgófázisként a következő lineáris gradiens program:

A-mozgófázis. 2,38 g *R tetrabutylammónium-hidrogén-szulfátot* és 3,6 g *R dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrátot* 900 ml *R vízben* oldunk. Az oldat pH-ját *R hígított nátrium-hidroxid-oldattal* 7,6-re állítjuk be. Az így készült oldatot *R vízzel* 1000,0 ml-re hígítjuk. Ennek a tompítóoldatnak 700 ml-ét 300 ml *R metanollal* elegyítjük.

B-mozgófázis. 4,75 g *R tetrabutylammónium-hidrogén-szulfátot* és 3,6 g *R dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrátot* 900 ml *R vízben* oldunk. Az oldat pH-ját *R hígított nátrium-hidroxid-oldattal* 7,6-re állítjuk be. Az így készült oldatot *R vízzel* 1000,0 ml-re hígítjuk. Ennek a tompítóoldatnak 350 ml-ét 650 ml *R metanollal* elegyítjük.

Idő (perc)	A-mozgófázis (%V/V)	B-mozgófázis (%V/V)	Megjegyzés
0 - 15	55	45	izokratikus
15 - 45	55 → 0	45 → 100	lineáris gradiens
45 - 50	0 → 55	100 → 45	a kezdeti összetétel visszaállítása
50 - 65	55	45	az egyensúly beállítása

– detektor: 360 nm-en regisztráló spektrofotométer.

Az oszlop hőmérsékletét 30 °C-on tartjuk.

Az *a)* összehasonlító oldat 20 µl-ét injektáljuk. A rendszer érzékenységét úgy állítjuk be, hogy a kromatogramon látható főcsúcs magassága elérje a regisztráló teljes skálaszélességének legalább 50 %-át.

A *b)* összehasonlító oldat 20 µl-ét injektáljuk. A vizsgálat csak abban az esetben értékelhető, ha a kapott kromatogram megegyezik a *CRS hatékonysági vizsgálatra szánt olsalazin-nátrium* kromatogramjával. Szükség esetén módosítjuk az A-mozgófázisnak a mozgófázison belüli arányát (az A-mozgófázis arányának növelése a retenciós idő növelését eredményezi).

A vizsgálati oldat 20 µl-ét injektáljuk. A vizsgálati oldat kromatogramján: a főcsúcs kivételével egyik csúcs területe sem haladhatja meg az *a)* összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének kétszeresét (1 %); és közülük legfeljebb egy ilyen csúcs területe lehet nagyobb, mint az *a)* összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területe (0,5 %); a csúcsok területének összege – a főcsúcs kivételével – nem lehet nagyobb, mint az *a)* összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területének négyszerese (2 %). Azokat a csúcsokat, amelyeknek területe kisebb, mint az *a)* összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területének 0,05-szorosa nem vesszük figyelembe (0,025 %).

Nehézfémek (2.4.8/D): legfeljebb 20 ppm. Az anyag 1,0 g-ját vizsgáljuk. Az összehasonlító oldatot 2 ml *R ólom-mértékoldattal* (10 ppm Pb) készítjük.

Szárítási veszteség (2.2.32): legfeljebb 2,0 %. Az anyag 1,000 g-ját szárítószekrényben 150 °C-on szárítjuk.

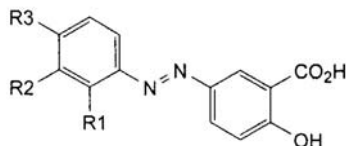
TARTALMI MEGHATÁROZÁS

0,100 g anyagot 15 ml *R etilénlikolban* oldunk. Hozzáadunk 40 ml *R dioxánt* és *R kálium-klorid* 224 g/l töménységű oldatának 0,2 ml-ét. Az oldatot, potenciometriás végpontjelzést alkalmazva (2.2.20), 0,1 M *sósav-mérőoldattal* titráljuk. Üres titrálást is végzünk.

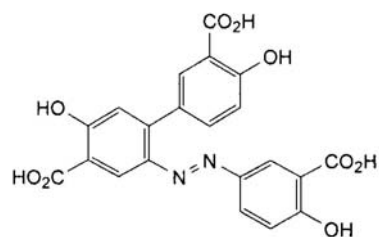
A mérőoldatfogyást – az acetát molekulatömegét 59,0-nek véve – korrigáljuk az acetát tartalommal.

1 ml 0,1 M *sósav-mérőoldattal* 17,31 mg $C_{14}H_8N_2Na_2O_6$ egyenértékű.

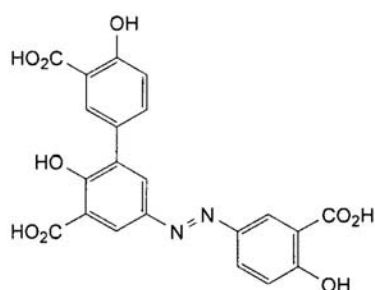
SZENNYEZŐK



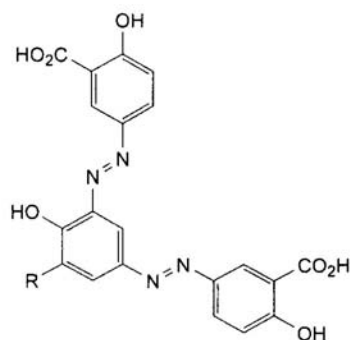
- A. R1 = H, R2 = CO₂H, R3 = OCH₃ : 6-hidroxi-6'-metoxi-3,3'-diazéndiildibenzoesav,
- B. R1 = OH, R2 = CO₂H, R3 = H : 2,6'-dihidroxi-3,3'-diazéndiildibenzoesav,
- C. R1 = R2 = H, R3 = OH : 2-hidroxi-5-[(4-hidroxiifenil)diazenil]benzoesav,
- D. R1 = H, R2 = CO₂H, R3 = Cl : 6-klór-6'-hidroxi-3,3'-diazéndiildibenzoesav,
- E. R1 = H, R2 = CO-CH₂-SO₃H, R3 = OH : 2-hidroxi-5-[(4-hidroxi-3-(szulfoacetil)fenil)diazenil]benzoesav,



F. 2'-[(3-karboxi-4-hidroxi-fenil)diazenil]-4,5'-dihidroxi-bifenil-3,4'-dikarbonsav,



G. 5-[(3-karboxi-4-hidroxi-fenil)diazenil]-2,4'-dihidroxi-bifenil-3,3'-dikarbonsav,



H. R = CO₂H : 6,6'-dihidroxi-3-3'-[5-karboxi-4-hidroxi-1,3-fenilénbisz(diazéndiil)]dibenzoésav,

I. R = H : 6,6'-dihidroxi-3-3'-[4-hidroxi-1,3-fenilénbisz(diazéndiil)]dibenzoésav.