МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Аминосалицилат натрия, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат аминосалицилат натрия, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества аминосалицилата натрия C7H6NNaO3 в одном флаконе.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лиофилизаты».

**Подлинность.** *1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция*. Препарат должен давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Время растворения.** К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона или ампулы.

Время растворения не должно превышать 5 мин.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 6,5 до 8,5 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения.** *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*0,05 М раствор натрия дигидрофосфата*. 6,00 г натрия дигидрофосфата безводного или 6,90 г натрия дигидрофосфата моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора водой до метки.

*0,05 М раствор динатрия гидрофосфата*. 7,10 г динатрия гидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор тетрабутиламмония гидроксида 1,27 %.* 39,08 г тетрабутиламмония гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл метанола и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* 0,05 М раствор натрия дигидрофосфата – 0,05 М раствор динатрия гидрофосфата – раствор тетрабутиламмония гидроксида 1,27 % 425:425:150.

*Раствор внутреннего стандарта.* 10 мг стандартного образца сульфаниламида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор А.* Точную навеску препарата, содержащую около 0,6 г аминосалицилата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

*Испытуемый раствор Б.* 10,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

*Стандартный раствор*. Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

*Раствор сравнения.* 0,2 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Примечание.

Примесь А: 3-аминофенол, CAS 591-27-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор Б, стандартный раствор и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (R)* между пиками примеси А и сульфаниламида должно быть не менее 2,5;

– относительное стандартное отклонение отношения площади пика примеси А к площади пика сульфаниламида должно быть не более 7,0 %.

*Относительные времена удерживания соединений.* Примесь А – 1 (около 4,5 мин), сульфаниламид − около 0,66.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора Б:

‑ содержание примеси А в процентах (*Х*) от заявленного количества аминосалицилата натрия вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *Si1* | **–** | площадь пика сульфаниламида на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *Si0* | **–** | площадь пика сульфаниламида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание аминосалицилата натрия в одном флаконе, мг. |

Содержание примеси А должно быть не более 0,2 %;

– площадь любого пика, кроме пика примеси А, сульфаниламида и аминосалицилата, должна быть не более площади пика аминосалицилата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме пика примеси А, не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика аминосалицилата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Вода**. Не более 4,0 %(ОФС «Определение воды», метод 1).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,37 ЕЭ на 1 мг аминосалицилата натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях определения родственных примесей со следующими изменениями.

*Раствор внутреннего стандарта.* 0,25 г стандартного образца парацетамола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор*. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца аминосалициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2,5 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, содержащую около 0,57 г аминосалицилата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл ПФ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (R)* между пиками парацетамола и аминосалицилата должно быть не менее 1,7;

– относительное стандартное отклонение отношения площади пика аминосалицилата к площади пика парацетамола должно быть не более 2,0 %;

– *эффективность* *хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику аминосалицилата должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) аминосалицилата должен быть не более 2,5.

*Относительные времена удерживания соединений.* Аминосалицилат – 1 (около 7,5 мин), парацетамол − около 0,83.

Содержание аминосалицилата натрия C7H6NNaO3 в одном флаконе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика аминосалицилата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика аминосалицилата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *Si1* | – | площадь пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Si0* | – | площадь пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца аминосалициловой кислоты, мг; |
|  | *P* | – | содержание аминосалициловой кислоты в стандартном образце аминосалициловой кислоты, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание аминосалицилата натрия в одном флаконе, мг; |
|  | *1,1435* | – | фактор пересчета аминосалициловой кислоты на аминосалицилат натрия. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.