МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Аминосалициловая кислота ФС**

**Аминосалициловая кислота**

**Acidum aminosalicylicum Вводится впервые**

4-Амино-2-гидроксибензойная кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C7H7NO3 | М.м. 153,14 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % аминосалициловой кислоты C7H7NO3 в пересчёте на сухое вещество.

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

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

**Подлинность**. *1. ИК-спектр*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натрия аминосалицилата дигидрата.

*2.* *УФ-спектр*. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 230 до 350 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см должен иметь максимумы поглощения при 265 нм и 299 нм. Отношение оптических плотностей A265/A299 должно составлять от 1,50 до 1,56.

*3. Качественная реакция*. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 0,1 мл раствора железа(III) хлорида; должно появиться фиолетово-красное окрашивание. Полученный раствор выдерживают в течение 3 ч; не должно быть осадка.

*4. Качественная реакция*. 20 мг субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита. 1 мл полученного раствора прибавляют к 5 мл 2 % щелочного раствора β-нафтола; должно появиться красное окрашивание.

**Температура плавления диацетильного производного**. От 191 до 197 °С (ОФС «Температура плавления»). 1 г субстанции помещают в маленькую круглодонную ёмкость и нагревают на паровой бане в течение 30 мин, прибавляют 40 мл воды, фильтруют, охлаждают и выдерживают до кристаллизации диацетилного производного. Осадок собирают на фильтре, хорошо промывают водой и высугивают в течение 1 часа при 105 °С.

**pH**. От 3,0 до 3,7 (насыщенный раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Растворы готовят непосредственно перед использованием.*

*Подвижная фаза А (ПФ А)*. 2,2 г хлорной кислоты и 1,0 г фосфорной кислоты концентрированной помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФ Б)*. 1,7 г хлорной кислоты и 1,0 г фосфорной кислоты концентрированной помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. 50,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. 5,0 мг примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б*. 5,0 мг стандартного образца примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.

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

примесь В: 5-амино-2-гидроксибензойная кислота, CAS 89-57-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,25 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

| Время, мин | ПФ А, % | ПФ Б, % | Режим |
| --- | --- | --- | --- |
| 0–15 | 100 | 0 | Изократический |
| 15–30 | 100→40 | 0→60 | Линейный градиент |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения Б.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 4,0.

*Относительные времена удерживания соединений*. 4-Аминосалицилициловая кислота – 1 (около 12 мин), примесь А – около 0,30, примесь В – около 0,37.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А должна быть не более 2,5-кратной площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,25 %);

– площадь пика примеси В должна быть не более площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,1 площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения Б (не
более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

**Хлориды**. Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды»). 0,1 г субстанции растворяют в 2 мл 16 % разведённой азотной кислоты, прибавляют 23 мл воды, и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, 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 ВЭЖХ.

*Раствор тетрабутиламмония гидроксида.* 2,54 г тетрабутиламмония гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Испытуемый раствор.* Около 12,5 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ и интенсивно перемешивают до растворения. Прибавляют 2,5 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 100 мг (точная навеска) ацетаминофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца аминосалициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ и интенсивно перемешивают до растворения. Прибавляют 2,5 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

 - *разрешение (R)* между пиками аминосалициловой кислоты и ацетаминофена должно быть не менее 1,7;

 - *относительное стандартное отклонение* отношений площади пика аминосалициловой кислоты к площади пика ацетаминофена должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание аминосалициловой кислоты C7H7NO3 в субстанции в процентах ($X$) в пересчете на безводное/сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле: [пример]

$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)}$ = $\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика аминосалициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца аминосалициловой кислоты, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание аминосалициловой кислоты в стандартном образце аминосалициловой кислоты, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.