**Месалазин, ФС**

**суппозитории ректальные**

**Месалазин,**

**суппозитории ректальные Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препаратмесалазин, суппозитории ректальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества месалазина C7H7NO3.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии сОФС «Суппозитории».

**Подлинность**.

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

*2. Спектрофотометрия.*

*Испытуемый раствор*. Навеску измельченных на мелкие кусочки суппозиториев, содержащую 100 мг месалазина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют75 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и обрабатывают ультразвуком в течение 50 мин, периодически перемешивая. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 50 мл, помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 190 до 400 нм должен иметь максимумы при длине волны 302 нм и 232 нм и минимумы при 219 нм и 258 нм.

**\*Размер частиц**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

**Растворение**. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» или «Растворение для суппозиториев на липофильной основе».

**\*\*Температура плавления**. Не выше 37 °С (ОФС «Температура плавления», метод 2).

**\*\*Время полной деформации**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,2 г хлорной кислоты и 0,58 г фосфорной кислоты, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,94 г хлорной кислоты и 0,58 г фосфорной кислоты, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.*Навеску измельченных на мелкие кусочкисуппозиториев, содержащую 50,0 мг месалазина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФА и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, периодически перемешивания. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

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

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг 4-аминофенола (примесь A), растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг 3-аминофенола (примесь B), растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг 2-аминофенола (примесь C), растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор Г.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг 3-аминобензойной кислоты (примесь D), растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор Д.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг 2,5-дигидроксибензойной кислоты (примесь G), растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор Е.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15,0 мг салициловой кислоты (примесь H), растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор Ж.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А, 1,0 мл стандартного раствора В и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения, 1,0 мл стандартного раствора В, 0,2 мл стандартного раствора Г и доводят объем раствора ПФА до метки.

Примечание.

Примесь A: 4-Аминофенол, CAS 123-30-8.

Примесь B: 3-Аминофенол, CAS 591-27-5.

Примесь C: 2-Аминофенол, CAS 95-55-6.

Примесь D: 3-Аминобензойная кислота, CAS 99-05-8.

Примесь G: 2,5-Дигидроксибензойная кислота, CAS 490-79-9.

Примесь H: 2-Гидроксибензойная кислота (салициловая кислота), CAS 69-72-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии (2)** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–8 | 100 | 0 | Изократический |
| 8–25 | 100→40 | 0→60 | Линейный градиент |
| 25–30 | 40→100 | 60→0 | Линейный градиент |
| 30–40 | 100 | 0 | Изократический |

Хроматографируют ПФА, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартные растворы Б, Г, Д, Е, Ж и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Месалазин – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,5; примесь B – около 0,8; примесь C – около 0,9; примесь D – около 1,2; примесь G – около 3,1; примесь H – около 3,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками примеси C и месалазина должно быть не менее 3,0;

– *разрешение (R)* между пиками месалазина и примеси D должно быть не менее 6,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора Ж (не более 0,02 %);

– площадь пика примеси B не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси C не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора Ж (не более 0,02 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора Г (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора Д (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси H не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора Е (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики ПФА и пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии сОФС «Однородность дозирования».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).*Растворяют 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидратав воде и доводят значение рН 1 М раствором натрия гидроксида до 6,2. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки*.*

*Испытуемый раствор*. Точную навеску измельченных на мелкие кусочки суппозиториев, содержащую 100 мг месалазина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл 0,1 М растворахлористоводородной кислоты и обрабатывают ультразвуком в течение 50 мин, периодически перемешивая. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруютчерез мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 50 мл, помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Раствор стандартного образца месалазина*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца месалазина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл, помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии (2)** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца месалазина.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца месалазина*относительное стандартное отклонение* площади пика месалазина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание месалазина C7H7NO3в одном суппозиториив процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙50∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙1∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙4∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика месалазина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика месалазина на хроматограмме раствора стандартного образца месалазина; |
|  | *a1* | − | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца месалазина, мг; |
|  | *P* | − | содержание месалазина в стандартном образце месалазина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одногосуппозитория, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество месалазина в одномсуппозитории, мг. |

**Хранение.** Взащищённом от света месте.

\*Контроль по показателю «Размер частиц» включают в зависимости от способа введения действующего вещества в суппозиторную основу.

\*\*Контроль по показателю качества «Время полной деформации» проводят, если определение показателя качества «Температура плавления» затруднительно.