**Месалазин ФС**

**Месалазин**

**Mesalazinum Вводится впервые**

5-Амино-2-гидроксибензойная кислота



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

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % месалазина C7H7NO3 в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Почти белый или светло-серый, или светло-розовый порошок или кристаллы.

**Растворимость**. Очень мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %. Растворим в 1 М растворе натрия гидроксида и 1 М растворе хлористоводородной кислоты.

**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 месалазина.

*2. Спектрофотометрия.*

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл переносят 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 250 нм должен иметь максимум при длине волны 230 нм с удельным показателем поглощения от 430 до 450.

**Прозрачность раствора.** Растворяют 0,25 г субстанции при температуре 40 °С в 10 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать 0,15 при длине волны 440 нм и 0,1 при длине волны 650 нм (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Восстанавливающие вещества.** Растворяют 0,10 г субстанции в 25 мл кислоты хлористоводородной разведённой 8,3 %, прибавляют 0,2 мл 1 % раствора крахмала, 0,25 мл 0,01 М раствора йода и выдерживают в течение 2 мин; раствор должен быть окрашен в синий или фиолетово-коричневый цвет.

**Родственные примеси.**

***Примесь K.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор*. Растворяют 1,41 г калия дигидрофосфата и 0,47 г динатрия гидрофосфата дигидрата в воде и доводят значение рН 1 М раствором натрия гидроксида до 8,0. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол – буферный раствор 15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 40,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 27,8 мг анилина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь K: Анилин, CAS 62-53-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания примеси K. |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Времена удерживания соединений.* Примесь K – около 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси K должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси K не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,001 %).

***Другие 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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*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 %).

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

**Хлориды.** Не более 0,1 %. Растворяют 1,50 г субстанции в 50 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 100 мл воды и 5 мл 2 М раствора азотной кислоты и титруют 0,005 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,005 М раствора серебра нитрата соответствует 0,1773 мг хлоридов Cl.

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Встряхивают 1,0 г субстанции с 20 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл полученного фильтрата.

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл кипящей воды, быстро охлаждают до комнатной температуры и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,31 мг месалазина C7H7NO3.

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