МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аминобензойная кислота** |  | **ФС** |
| **Аминобензойная кислота** |  |  |
| **Acidum aminobenzoicum** |  | **Взамен ВФС 42-1620-99**  |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-Аминобензойная кислота |
|  |
| C7H7NO2 | М.м. 137,14 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,5 % аминобензойной кислоты C7H7NO2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*На свету и на воздухе темнеет.

**Растворимость.** Легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).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 аминобензойной кислоты.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области от 220 до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 265 нм и минимум при 232 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,01 М 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 натрия гидроксида раствором 0,01 М до метки.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 186 до 189 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 4,5 (0,1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси

***Примеси С и D.*** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг лауриловой кислоты, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор натрия гидроксида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8,4 г натрия гидроксида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл раствора натрия гидроксида, экстрагируют двумя порциями по 10 мл метиленхлорида. Пробы объединяют, промывают 5 мл воды и фильтруют через фильтр с натрия сульфатом безводным. Фильтр промывают метиленхлоридом. Выпаривают на водяной бане при температуре 50-60 °С до объема около 1-5 мл. Прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и разбавляют метиленхлоридом до 10,0 мл.

*Раствор примеси С.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) анилина (примесь C), растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) *n-*толуидина (примесь D), растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора примеси С, 0,5 мл раствора примеси D, 10 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:10 |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Температура | колонка | 0-4 мин | 130 °С; |
|  |  | 4-6,5 мин | 130 → 180 °С; |
|  |  | 6,5-11,5 мин | 180 °С; |
|  | инжектор |  | 280 °С; |
|  | детектор |  | 300 °С. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание примеси C и примеси D в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙10∙0,5∙P}{B\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P}{B\_{0}∙a\_{1}∙2000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B1* | − | отношение площади пика примеси С или примеси D к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B0* | − | отношение площади пика примеси С или примеси D к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | − | навеска анилина или *n-*толуидина, соответственно, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в анилине или *n-*толуидине, соответственно, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

– примесь C – не более 0,001 %;

– примесь D – не более 0,001 %.

*Другие* п*римеси.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 1,5 г калия дигидрофосфата и 2,5 г натрия октансульфоната в 800 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,20±0,05. Полученный раствор помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор А.* Ацетонитрил—метанол 70:80.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор А—буферный раствор 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) 4-нитробензойной кислоты (примесь А) и около 25 мг (точная навеска) бензокаина (примесь В), растворяют в метаноле 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 ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 120 × 4,0 мм, **силикагель октилсилильный для хроматографии** (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 11-кратное от времени удерживания пика 4-аминобензойной кислоты. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Аминобензойная кислота – 1 (около 3 мин); примесь А – около 4; примесь В – около 9.

Содержание примеси B в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси B на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси B на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | − | навеска бензокаина, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в бензокаине, %. |

Содержание примеси A и любой неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А или любой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси A на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | − | навеска 4-нитробензойной кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в 4-нитробензойной кислоте, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь A – не более 0,2 %;

– примесь B – не более 0,2 %;

– любая неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики менее 0,02 %.

**Вода.** Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Железо.** Не более 0,004 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Железо», метод 2.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,250 г субстанции в 3 мл спирта 96 % и разводят водой до 10,0 мл.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (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 1, 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 титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,71 мг аминобензойной кислоты C7H7NO2.

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

\*Приводится для информации.