**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аминосалициловая кислота** |  | **ФС.2.1.0473** |
| **Аминосалициловая кислота** |  |  |
| **Acidum aminosalicylicum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C7H7NO3 | М.м. 153,14 |
| [65-49-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-2-гидроксибензойная кислота.

Содержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % аминосалициловой кислоты C7H7NO3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Темнеет на свету.

**Растворимость**. Растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде и эфире.

\*Растворяется в разбавленных растворах азотной кислоты и в натрия гидроксида растворе концентрированном.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца аминосалициловой кислоты.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Растворы, содержащие аминосалициловую кислоту, готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 250 мг субстанции, растворяют в 3 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и 12,5 мл фосфатного буферного раствора рН 7,0 (1), доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 265 нм и 299 нм. Отношение значений оптических плотностей A265/A299 должно быть 1,53±0,03.

*3. Качественная реакция*. Растворяют 10 мг субстанции в 10 мл воды, прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 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*. Раствор 20 мг субстанции в 10 мл воды должен давать характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления диацетильного производного**. От 191 до 197 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 г субстанции, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида и нагревают на водяной бане для выпаривания в течение 30 мин, прибавляют 40 мл воды, фильтруют, охлаждают и выдерживают до выпадения кристаллического осадка. Осадок собирают на фильтре, тщательно промывают водой и высушивают в эксикаторе в течение 1 ч при температуре 105 °С.

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

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие аминосалициловую кислоту, готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,2 г хлорной кислоты и 1,0 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,7 г хлорной кислоты и 1,0 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг 3-аминофенола (примесь А) и 5,0 мг месалазина (примесь В), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: 3-аминофенол [591-27-5].

Примесь В (месалазин): 5-амино-2-гидроксибензойная кислота [89-57-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм силикагель октилсилильный, дезактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,25 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

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

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Относительное время удерживания соединений*. Аминосалициловая кислота – 1 (около 17 мин); примесь А – около 0,31; примесь В – около 0,39.

Для идентификации примесей используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси A умножают на 0,62.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать трёхкратную площадь пика аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать двадцатикратную площадь пика аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь пика аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двадцатикратную площадь пика аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,6 площади пика аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

**Хлориды**. Не более 0,042 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,12 г субстанции в 2 мл азотной кислоты разведённой 16 %, прибавляют 23 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие аминосалициловую кислоту, готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

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

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

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

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

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца аминосалициловой кислоты и растворяют в 15 мл ПФ, прибавляют 2,5 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 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 пика аминосалициловой кислоты. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Аминосалициловая кислота – 1; парацетамол – около 0,83.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

После использования колонку промывают в течение 30 мин смесью метанол—вода—фосфорная кислота 77:23:0,6 и затем в течение 30 мин смесью метанол—вода 50:50.

Содержание аминосалициловой кислоты C7H7NO3 в субстанции в процентах () в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика аминосалициловой кислоты к площади пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | – | отношение площади пика аминосалициловой кислоты к площади пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца аминосалициловой кислоты, мг; |
|  | *P* | – | содержание аминосалициловой кислоты в фармакопейном стандартном образце аминосалициловой кислоты, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.