**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Натрия аминосалицилат дигидрат** |  | **ФС.2.1.0052** |
| **Аминосалициловая кислота** |  |  |
| **Natrii aminosalicylas dihydricus** |  | **Взамен ФС.2.1.0052.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C7H6NNaO3∙2H2O | М.м. 211,15 |
| [6018-19-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-2-гидроксибензоат натрия дигидрат.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % натрия аминосалицилата C7H6NNaO3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

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

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 натрия аминосалицилата дигидрата.

*2. 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.

*3. Качественная реакция*. Раствор 20 мг субстанции в 10 мл воды должен давать характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*4. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления сублимата**. От 120 до 124 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). В фарфоровый тигель помещают 0,3 г субстанции и нагревают на малом пламени до появления пара. Тигель накрывают часовым стеклом и собирают сублимат.

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 или В5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора**. От 6,5 до 8,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие натрия аминосалицилат, готовят непосредственно перед использованием.

*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, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. 4-Аминосалицилициловая 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 4-аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать двадцатикратную площадь пика 4-аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь пика 4-аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двадцатикратную площадь пика 4-аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,6 площади пика 4-аминосалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

**Хлориды**. Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 1,0 г субстанции в 25 мл воды, прибавляют 2 мл азотной кислоты разведённой 16 % и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Сульфаты**. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды», и доводят объём раствора водой до метки.

**Потеря в массе при высушивании**. От 16,0 до 17,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители**. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,02 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 20 мл воды, прибавляют 10 мл натрия бромида раствора 50 % и 25 мл уксусной кислоты ледяной. Быстро прибавляют 5 мл 0,1 М раствора натрия нитрита и продолжают титрование тем же титрантом. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,51 мг натрия аминосалицилата C7H6NNaO3.

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.