**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Салициловая кислота** |  | **ФС.2.1.0033** |
| **Салициловая кислота** |  |  |
| **Acidum salicylicum** |  | **Взамен ФС.2.1.0033.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C7H6O3 | М.м. 138,12 |
| [69-72-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Гидроксибензойная кислота.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % салициловой кислоты C7H6O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белые или бесцветные мелкие игольчатые кристаллы или кристаллический порошок от белого до почти белого цвета.

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 % и эфире, растворим в кипящей воде, умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в воде.

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 салициловой кислоты.

*2. Качественная реакция*. Растворяют 10 мг субстанции в 10 мл воды. Раствор должен давать характерную реакцию на салицилаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3. Качественная реакция*. Нагревают 1,0 г субстанции с 2 мл серной кислоты концентрированной и пропускают выделяющийся газ через раствор кальция гидроксида; должно появиться помутнение.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 158 до 161 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Растворяют 1 г субстанции в 10 мл спирта 96 %. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора» должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота ледяная—метанол—вода 10:400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси С.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фенола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси B, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) 4-гидроксибензойной кислоты, растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки.

*Стандартный раствор А*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора примеси С и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора примеси С, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В, 1,0 мл раствора примеси А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора Б и доводят объем ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 4-гидроксибензойная кислота [99-96-7].

Примесь B (4-гидроксиизофталевая кислота): 4-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота [636-46-4].

Примесь C: фенол [108-95-2].

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор А, стандартный раствор  Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Салициловая кислота – 1; примесь А – около 0,35; примесь B – около 0,45; примесь С – около 0,5.

*Идентификация примесей.*Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму стандартных растворов А и Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (Rs)* между пиками примеси Аи примеси С должно быть не менее 1,0 (допустимо изменение количества уксусной кислоты ледяной в составе ПФ, не вызывающее изменение порядка выхода компонентов);

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков примеси А, В и С должно быть не более 2 % (6 введений);

- время удерживания третьего пика должно соответствовать времени удерживания пика примеси С, полученного на хроматограмме стандартного раствора А;

*- фактор ассиметрии (As)* пика примеси Сна хроматограмме стандартного раствора А, должен быть не более 2,0;

*- эффективность хроматографической колонки (N)* рассчитанная по пику примеси С на хроматограмме стандартного раствора А, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы, должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,1 %);

- площадь пика примеси B не должна превышать площадь пика примеси B на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,05 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать площадь пика примеси C на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,02 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,05 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 1,0 % от площади пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора Б.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1,0 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 60 °С.

**Железо.** Не более 0,006 % (ОФС «Железо»). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Определение проводят, используя раствор, полученный в испытании «Хлориды».

**Хлориды.** Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 1,5 г субстанции в 30 мл кипящей воды, охлаждают и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3А или 3Б). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии.

Растворяют 0,12 г (точная навеска) субстанции в 30 мл спирта 96%, прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (2 капли фенолового красного раствора 0,1 %) до появления красно-фиолетовой окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг салициловой кислоты C7H6O3.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.