ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

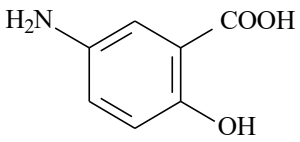
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

МЕСАЛАЗИН

Mesalazinum

Mesalazine



$C_7H_7NO_3$ M_r 153,1
[89-57-6]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Амино-2-гидроксибензойная кислота.

Содержание: от 98,5 % до 101,5 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

***Растворимость*:** очень мало растворим в воде, практически нерастворим в этаноле (96 %).

Растворяется в разбавленных растворах щелочей и разбавленной хлороводородной кислоте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: Б.

Вторая идентификация: А, В.

А. **Спектрофотометрия** (*ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»*).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора 10,3 г/л *хлороводородной кислоты Р* и доводят объём раствора

ПРОЕКТ

тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят раствором 10,3 г/л *хлороводородной кислоты Р* до 200,0 мл.

Спектральный диапазон: 210–250 нм.

Максимум поглощения: 230 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме поглощения: от 430 до 450.

Б. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *месалазина.*

В. **Тонкослойная хроматография** (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл смеси равных объёмов *уксусной кислоты ледяной Р* и *воды Р* и доводят объём раствора *метанолом Р* до 10,0 мл.

Раствор сравнения. 25 мг фармакопейного стандартного образца *месалазина* растворяют в 5 мл смеси равных объёмов *уксусной кислоты ледяной Р* и *воды Р* и доводят объём раствора *метанолом Р* до 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем* подходящего силикагеля;

– *подвижная фаза: уксусная кислота ледяная Р – метанол Р – метилизобутилкетон Р* (10:40:50 *об/об/об*);

– *объём наносимой пробы*: 5 мкл;

– *пробег фронта подвижной фазы*: более 2/3 пластины;

– *высушивание*: на воздухе;

– *детектирование*: в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, соответствующая ей по величине и окраске.

ПРОЕКТ

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*).

Во время приготовления и проведения измерений температуру растворов поддерживают на уровне 40 °С.

Растворяют 0,5 г испытуемого образца в растворе 103,0 г/л *хлороводородной кислоты Р* и доводят тем же растворителем до 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Оптическая плотность (*ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»*). Немедленно определяют оптическую плотность при длинах волн 440 нм и 650 нм раствора, полученного в испытании *Прозрачность раствора*.

Не более 0,15 при длине волны 440 нм и не более 0,10 при длине волны 650 нм.

Восстанавливающие вещества. 0,10 г испытуемого образца растворяют в *хлороводородной кислоте разбавленной Р* и доводят тем же растворителем до 25 мл. Прибавляют 0,2 мл *крахмала раствора Р* и 0,25 мл *0,01 М раствора йода*. Выдерживают в течение 2 мин; раствор должен окраситься в синий или фиолетово-коричневый цвет.

Примеси А и С. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*). *Растворы и подвижные фазы готовят непосредственно перед использованием.*

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 5,0 мг фармакопейного стандартного образца *месалазина примеси С* растворяют в подвижной фазе А и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до 10,0 мл.

ПРОЕКТ

Раствор сравнения (б). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до 25,0 мл.

Раствор сравнения (в). 5,0 мг фармакопейного стандартного образца *месалазина примеси А* растворяют в подвижной фазе А и доводят объём раствора тем же растворителем до 250,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до 100,0 мл.

Раствор сравнения (г). 1 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до 200 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии октадецилсилильным, эндкепированным Р*, с размером частиц 3 мкм;

– *подвижные фазы*:

– *подвижная фаза А*: 1,0 г *фосфорной кислоты Р* и 2,2 г *хлорной кислоты Р* растворяют в *воде для хроматографии Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл;

– *подвижная фаза Б*: 1,0 г *фосфорной кислоты Р* и 1,7 г *хлорной кислоты Р* растворяют в *ацетонитриле Р1* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл;

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–8	100	0
8–25	100→40	0→60

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 220 нм;

– *объём вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (б), (в), (г).

ПРОЕКТ

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму раствора сравнения (в) для идентификации пика примеси А; используют хроматограмму раствора сравнения (б) для идентификации пика примеси С.

Относительное удерживание по месалазину (время удерживания – около 9 мин): примесь А – около 0,5; примесь С – около 0,9.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (г):

– *разрешение*: не менее 3 между пиками примеси С и месалазина.

Пределы содержания примесей:

– *примесь А*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (200 ppm);

– *примесь С*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (200 ppm).

Примесь К. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»)*.

Испытуемый раствор. 40,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения. 27,8 мг *анилина гидрохлорида Р* (соответствует 20 мг примеси К) растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 0,20 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии октадецилсилильным Р*, с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 40 °С;

– *подвижная фаза*: смешивают 15 объёмов *метанола Р2* и 85 объёмов раствора, содержащего 0,47 г/л *динатрия гидрофосфата дигидрата Р* и 1,41 г/л *калия дигидрофосфата Р,* и доводят pH раствора раствором 42 г/л *натрия гидроксида Р* до 8,0.

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

ПРОЕКТ

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 205 нм;

– *объём вводимой пробы*: 50 мкл.

– *время хроматографирования*: должно в 1,5 раза превышать время удерживания примеси К.

Время удерживания: примесь К около 14 мин.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения):

– *отношение сигнал/шум*: не менее 10 для основного пика.

Пределы содержания примесей:

– *примесь К*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (10 ppm).

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Раствор А: 1,03 г/л раствора *хлороводородной кислоты Р*.

Испытуемый раствор. 10,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А, обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг фармакопейного стандартного образца *месалазина для пригодности системы* (содержащего примеси F, J, P) растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (в). 5 мг *4-аминосалициловой кислоты Р* (примесь E), 5 мг *2,5-дигидроксибензойной кислоты Р* (примесь G), 15 мг *салициловой кислоты Р* (примесь H), 5 мг *2-хлорбензойной кислоты Р* (примесь L), 5 мг *2-хлор-5-нитробензойной кислоты Р* (примесь M), 10 мг *сульфаниловой кислоты Р* (примесь O) и 5 мг *3-нитросалициловой кислоты Р* (примесь P)

ПРОЕКТ

растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят раствором А до 50 мл.

Раствор сравнения (г). 3,0 мг *2-хлорбензойной кислоты Р* (примесь L) растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *кремнийорганическим полимером, аморфным, октадецилсилильным, со встроенными полярными группами, эндкепированным Р*, с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 40 °С;

– *подвижные фазы*:

– *подвижная фаза А*: 6,9 г *натрия дигидрофосфата моногидрата Р* растворяют в 950 мл *воды для хроматографии Р*, доводят pH раствора *натрия гидроксида раствором разбавленным Р* до 6,2 и доводят объём раствора *водой для хроматографии Р* до 1000 мл;

– *подвижная фаза Б*: *ацетонитрил для хроматографии Р* – подвижная фаза А (40:60 *об/об*);

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–8	100	0
8–20	100→85	0→15
20–40	85→25	15→75
40–60	25→0	75→100

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 240 нм;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *месалазина для пригодности системы*, и хроматограмму раствора сравнения (б) для

ПРОЕКТ

идентификации пиков примесей F, J, P; используют хроматограмму раствора сравнения (в) для идентификации пиков примесей E, G, H, L, M, O, R.

Относительное удерживание по месалазину (время удерживания – около 6 мин): примесь O – около 0,5; примесь J – около 0,6; примесь E – около 0,8; примесь F – около 1,36; примесь G – около 1,44; примесь P – около 1,5; примесь L – около 2,0; примесь M – около 3,3; примесь H – около 3,5; примесь R – около 5,1.

Пригодность хроматографической системы:

– *отношение пик/впадина*: не менее 3, где H_p – высота пика примеси F относительно базовой линии и H_v – высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика месалазина на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *отношение сигнал/шум*: не менее 10 для пика примеси L на хроматограмме раствора сравнения (г).

Пределы содержания примесей:

– *поправочные коэффициенты*: для расчёта содержания умножают площади пиков следующих примесей на соответствующий поправочный коэффициент: примесь E – 1,3; примесь G – 1,4; примесь H – 1,4; примесь J – 2,0; примесь L – 4,5; примесь M – 1,7; примесь O – 0,6; примесь P – 0,6; примесь R – 1,3.

– *примесь H*: не более чем 3-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,3 %);

– *примеси F, J, O, P*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 %);

– *примеси E, G, L, M, R*: для каждой примеси не более чем 0,5-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %);

– *неспецифицированные примеси*: для каждой примеси не более чем 0,5-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %);

ПРОЕКТ

– *сумма примесей*: не более чем 5-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5 %);

– *неучитываемый предел*: 0,3-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,03 %).

Хлориды. Не более 0,1 %.

1,50 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *муравьиной кислоты, безводной Р*. Прибавляют 100 мл *воды Р* и 5 мл *азотной кислоты разбавленной Р* 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 Cl.

Сульфаты (*ОФС «Сульфаты, методика 1»*). Не более 200 ppm.

1,0 г испытуемого образца встряхивают с 20 мл *воды дистиллированной Р* в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 15 мл фильтрата.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,2 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105°С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мг испытуемого образца растворяют в 100 мл кипящей *воды Р*. Быстро охлаждают до комнатной температуры и титруют *0,1 М раствором натрия гидроксида*, определяя конечную точку титрования потенциометрически (*ОФС «Потенциометрическое титрование»)*.

1 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 15,31 мг $C_7H_7NO_3$.

ПРОЕКТ

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, C, E, F, G, H, J, K, L, M, O, P, R.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется)*: B, D, I, N, Q, S.*

A. 4-аминофенол,

B. 3-аминофенол,

C. 2-аминофенол,

D. 3-аминобензойная кислота,

E. 4-амино-2-гидроксибензойная кислота (4-аминосалициловая кислота),

F. 3-амино-2-гидроксибензойная кислота (3-аминосалициловая кислота),

G. 2,5-дигидроксибензойная кислота,

H. 2-гидроксибензойная кислота (салициловая кислота),

I. 2-гидрокси-5-(фенилдиазенил)бензойная кислота (фенилазосалициловая кислота),

J. 3,5-диамино-2-гидроксибензойная кислота (3,5-диаминосалициловая кислота),

K. анилин,

L. 2-хлорбензойная кислота,

M. 2-хлор-5-нитробензойная кислота,

N. 2-гидрокси-5-нитробензойная кислота (5-нитросалициловая кислота),

ПРОЕКТ

O. 4-аминобензолсульфоновая кислота (сульфаниловая кислота),

P. 5-амино-2-гидрокси-3-(4-сульфофенил)бензойная кислота (3-(4-сульфофенил)-5-аминосалициловая кислота),

Q. 2-хлор-3-нитробензойная кислота,

R. 2-гидрокси-3-нитробензойная кислота (3-нитросалициловая кислота),

S. 2-гидрокси-5-[(2-карбокси-4-аминофенил)амино]бензойная кислота.

ПРОЕКТ