

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«МЕСАЛАЗИН»

XX/2018:1699

Введена в действие с [] 2018 года
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от [] № []

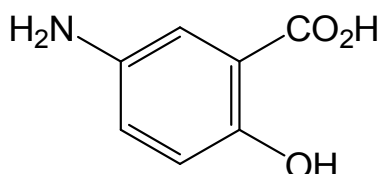
Новая статья
Разработана на основе частной фармакопейной
статьи Европейской фармакопеи 01/2017:1699
Mesalazine

XX/2018:1699

МЕСАЛАЗИН

Mesalazinum

MESALAZINE



C₇H₇NO₃
[89-57-6]

М.м. 153,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Амино-2-гидроксibenзойная кислота.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Почти белый, светло-серый или светло-розовый порошок или кристаллы.

Очень мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов и в разведенной хлористоводородной кислоте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора 10,3 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят раствором 10,3 г/л кислоты хлористоводородной Р до объема 200,0 мл.

Диапазон длин волн: от 210 нм до 250 нм.

Максимум поглощения: при около 230 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 430 до 450.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО месалазина.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл смеси из равных объемов кислоты уксусной ледяной Р и воды Р и доводят метанолом Р до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения. 25 мг ФСО месалазина растворяют в 5 мл смеси из равных объемов кислоты уксусной ледяной Р и воды Р и доводят метанолом Р до объема 10,0 мл.

Пластинка: пластинка с подходящим слоем силикагеля.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р — метанол Р — метил-изобутилкетон Р (10:40:50, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Результаты: основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора соответствует по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. При приготовлении и проведении измерений поддерживают температуру растворов 40 °С. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0,15 при длине волны 440 нм и не более 0,10 при длине волны 650 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S при длинах волн 440 нм и 650 нм непосредственно после приготовления.

Восстанавливающие вещества. 0,10 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,2 мл раствора крахмала Р и 0,25 мл 0,01 М раствора йода Р и выдерживают в течение 2 мин. Окраска полученного раствора должна быть синей или фиолетово-коричневой.

Примеси А и С. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы и подвижные фазы готовят непосредственно перед применением.

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

Раствор сравнения (а). 5,0 мг ФСО месалазина примеси С растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5,0 мг ФСО месалазина примеси А растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (с). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 200,0 мл. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

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

– подвижная фаза:

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

– подвижная фаза В: 1,0 г кислоты фосфорной Р и 1,7 г кислоты хлорной Р растворяют в ацетонитриле Р1 и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—8	100	0
8—25	100 → 40	0 → 60

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (b); идентифицируют пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (а).

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

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси С и месалазина.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,0200 % (200 ppm)): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь С (не более 0,0200 % (200 ppm)): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 4-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Примесь К. Жидкостная хроматография (2.2.29).

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

Раствор сравнения. 27,8 мг *анилина гидрохлорида Р* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 0,20 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл. 0,20 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

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

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза: смешивают 15 объемов *метанола Р2* с 85 объемами раствора, содержащего 1,41 г/л *калия дигидрофосфата Р* и 0,47 г/л *динатрия гидрофосфата дигидрата Р*, предварительно доведенного раствором 42 г/л *натрия гидроксида Р* до рН 8,0;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 205 нм;

– объем вводимой пробы: 50 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания примеси

К.

Время удерживания: примесь К — около 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

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

Предельное содержание примесей:

– примесь К (не более 0,0010 % (10 ppm)): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси К, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед применением.

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной с помощью ультразвука и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг ФСО месалазина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси F, J и P) растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 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 R) растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (d). 3,0 мг 2-хлорбензойной кислоты Р (примесь L) растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до

объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная полимером органосиликатным аморфным октадецилсилильным эндкепированным Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидрата Р растворяют в 950 мл воды для хроматографии Р, доводят раствором натрия гидроксида разведенным Р до рН 6,2 и доводят водой для хроматографии Р до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: ацетонитрил для хроматографии Р — подвижная фаза А (40:60, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, 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 подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 240 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей F, J и P, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО месалазина для проверки пригодности хроматографической системы; идентифицируют пики примесей E, G, H, L, M, O и R, используя хроматограмму раствора сравнения (c).

Относительное удерживание (по отношению к 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:

– коэффициент разделения пиков: не менее 3,0 (H_p — высота пика примеси F относительно базовой линии; H_v — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси F и пик месалазина на хроматограмме раствора сравнения (b));

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

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси E — 1,3; примеси G — 1,4; примеси H — 1,4; примеси J — 2,0; примеси L — 4,5; примеси M — 1,7; примеси O — 0,6; примеси P — 0,6; примеси R — 1,3):

– примесь H (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси H, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примеси F, J, O, P (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям F, J, O и P, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *примеси E, G, L, M, R* (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям E, G, L, M и R, не должны превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей E, F, G, H, J, L, M, O, P, R не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неучитываемый предел* (0,03 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Хлориды. Не более 0,1 %. 1,50 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *кислоты муравьиной безводной P*. Прибавляют 100 мл *воды P* и 5 мл 2 М раствора *кислоты азотной*, титруют 0,005 М раствором *серебра нитрата* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,005 М раствора *серебра нитрата* соответствует 0,1773 мг Cl.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0200 % (200 ppm). 1,0 г испытуемого образца встряхивают с 20 мл *воды дистиллированной P* в течение 1 мин и фильтруют. 15 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мг испытуемого образца растворяют в 100 мл кипящей *воды P*, быстро охлаждают до комнатной температуры и титруют 0,1 М раствором *натрия гидроксида* потенциометрически (2.2.20).

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

ХРАНЕНИЕ

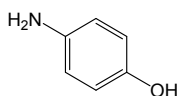
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте

ПРИМЕСИ

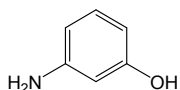
Специфицированные примеси: A, C, E, F, G, H, J, K, L, M, O, P, R.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или

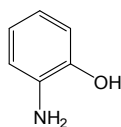
общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): B, D, I, N, Q, S.



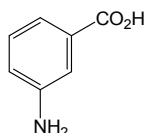
А. 4-Аминофенол.



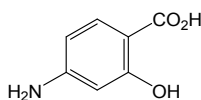
В. 3-Аминофенол.



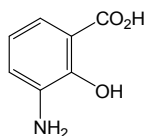
С. 2-Аминофенол.



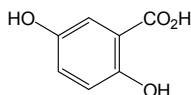
D. 3-Аминобензойная кислота.



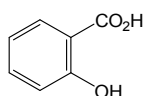
Е. 4-Амино-2-гидроксибензойная кислота (4-аминосалициловая кислота).



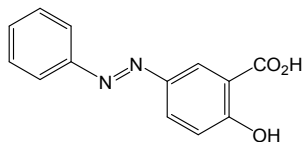
F. 3-Амино-2-гидроксибензойная кислота (3-аминосалициловая кислота).



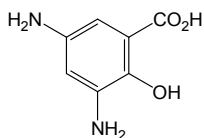
G. 2,5-Дигидроксибензойная кислота.



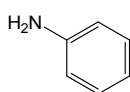
H. 2-Гидроксибензойная кислота (салициловая кислота).



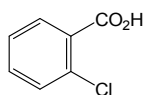
I. 2-Гидрокси-5-(фенилдиазенил)бензойная кислота (фенилазосалициловая кислота).



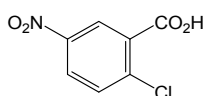
J. 3,5-Диамино-2-гидроксибензойная кислота (3,5-диаминосалициловая кислота).



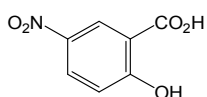
K. Анилин.



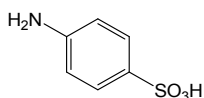
L. 2-Хлорбензойная кислота.



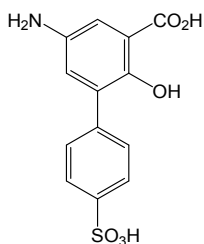
M. 2-Хлор-5-нитробензойная кислота.



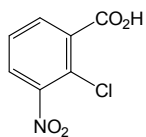
N. 2-Гидрокси-5-нитробензойная кислота (5-нитросалициловая кислота).



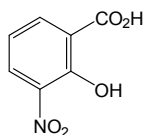
O. 4-Аминобензолсульфоная кислота (сульфаниловая кислота).



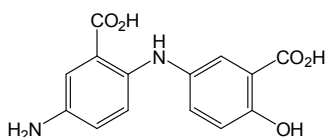
P. 5-Амино-2-гидрокси-3-(4-сульфофенил)бензойная кислота (3-(4-сульфофенил)-5-аминосалициловая кислота).



Q. 2-Хлор-3-нитробензойная кислота.



R. 2-Гидрокси-3-нитробензойная кислота (3-нитросалициловая кислота).



S. 2-Гидрокси-5-[(2-карбоксы-4-аминофенил)амино]бензойная кислота.