МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Натрия пикосульфат моногидрат** |  | **ФС** |
| **Натрия пикосульфат** |  |  |
| **Natrii picosulfas monohydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [4,4′-(Пиридин-2-илметилен)дифенил]дисульфат динатрия моногидрат | |
|  | |
| C18H13NNa2O8S2∙H2O | М.м. 499,4 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % натрия пикосульфата C18H13NNa2O8S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натрия пикосульфата.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Муравьиная кислота безводная**—**вода**—**метанол**—** этилацетат 2,5:12,5:25:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают20,0 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца натрия пикосульфата.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают20,0 мг стандартного образца натрия пикосульфата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца натрия пикосульфата. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца натрия пикосульфата.

*3. Качественная реакция.* К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора» прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, нагревают до кипения и охлаждают до комнатной температуры. К полученному раствору прибавляют 1 мл бария хлорида раствора 6,1 %; должен образоваться белый осадок.

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

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора» прибавляют 1 каплю фенолфталеина раствора 0,1 %; раствор должен оставаться бесцветным. Окраска раствора должна изменяться на розовую при прибавлении не более 0,25 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,3 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 800 мл воды, прибавляют 0,2 г цетилтриметиламмония бромида и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,5±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил**—**буферный раствор450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения .* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца пикосульфата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А и В) растворяют в 1,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь А: 4-[(*RS*)-(4-гидроксифенил)(пиридин-2-ил)метил]фенил натрия сульфат, CAS 32500-19-9.

Примесь В: 4,4′-[(пиридин-2-ил)метилен]дифенол, CAS 603-41-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 263 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика пикосульфата. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу пикосульфата для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Пикосульфат – 1 (около 7,4 мин), примесь В – около 0,5, примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и А должно быть не менее4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,7; примесь В – 0,5.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика каждой из примесей A и B не должна более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 3,0 % до 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод Фишера 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения 7,5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора» доводят водой до 15,0 мл.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Для определения 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», доводят водой до 15,0 мл.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», 1). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора».

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 80 мл метанола и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 48,14 мг натрия пикосульфата C18H13NNa2O8S2.

**Хранение** В защищённом от света месте.