МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Натрия лаурилсульфоацетат** |  | **ФС.2.1.0517** |
| **Натрия лаурилсульфоацетат** |  |  |
| **Natrii laurilsulfoacetas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H27NaO5S | М.м. 330,42 |
| [1847-58-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(Додецилокси)-2-оксоэтан-1-сульфонат натрия.

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,5 % натрия лаурилсульфоацетата C14H27NaO5S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим или умеренно растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

Если спектры различаются, то 5,0 мг субстанции и фармакопейного стандартного образца по отдельности растворяют в 2,0 мл этанола и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм. В агатовую ступку помещают 0,5 мл полученного раствора, накрывают часовым стеклом, оставляя зазор. Ступку с раствором помещают в вакуум-сушильный шкаф, упаривают раствор при комнатной температуре в течение 1,5 ч и записывают спектры сухих остатков.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 10 мл воды и интенсивно встряхивают; должна образоваться обильная пена.

*3. Качественная реакция.* В пробирку помещают 0,1 мл раствора, полученного в предыдущем испытании, прибавляют 0,1 мл метиленового синего раствора, 2,0 мл серной кислоты раствора 1 М и перемешивают. К полученному раствору прибавляют 2,0 мл метиленхлорида и перемешивают; органический слой должен окраситься в тёмно-синий цвет.

*4. Качественная реакция.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают зольный остаток, полученный после сжигания 1,5 г субстанции, растворяют в 5,0 мл воды при нагревании, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Цветность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10,0 мл воды должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 5,0 до 7,0 (1 % раствор субстанции в смеси 2-пропанол—вода 1:1, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 60,0 мг 4ʹ-*трет*-бутилацетофенона [943-27-1], растворяют в этилацетате и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этилацетатом до метки.

*Испытуемый раствор.* В стеклянную центрифужную пробирку вместимостью 10 мл с герметично закрывающейся крышкой помещают 50,0 мг (точная навеска) субстанции и растворяют в 5,0 мл воды, при необходимости обрабатывая ультразвуком, при этом, не допуская нагревания раствора. К полученному раствору прибавляют 50,0 мг натрия хлорида, перемешивают, прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта, встряхивают в течение 2 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин. В стеклянную центрифужную пробирку вместимостью 10 мл с герметично закрывающейся крышкой помещают 4,0 мл верхнего (органического) слоя, прибавляют 6,0 мл воды, встряхивают в течение 1 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин. Используют верхний (органический) слой. Срок годности раствора – 24 ч при хранении в защищённом от света месте.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 75,0 мг (точная навеска) лаурилового спирта и 50,0 мг (точная навеска) додецил-2-хлорацетата [6316-04-7], растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки (раствор А).

В стеклянную центрифужную пробирку вместимостью 10 мл с герметично закрывающейся крышкой помещают 5,0 мл раствора А, прибавляют 5,0 мл воды, 50,0 мг натрия хлорида, встряхивают в течение 2 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин. В стеклянную центрифужную пробирку вместимостью 10 мл с герметично закрывающейся крышкой помещают 4,0 мл верхнего (органического) слоя, прибавляют 6,0 мл воды, встряхивают в течение 1 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин. Используют верхний (органический) слой. Срок годности раствора – 24 ч при хранении в защищённом от света месте.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В стеклянную центрифужную пробирку вместимостью 10 мл с герметично закрывающейся крышкой помещают 2,5 мл раствора А, прибавляют 2,5 мл раствора внутреннего стандарта, 5,0 мл воды, 50,0 мг натрия хлорида, встряхивают в течение 2 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин. В стеклянную центрифужную пробирку вместимостью 10 мл с герметично закрывающейся крышкой помещают 4,0 мл верхнего (органического) слоя, прибавляют 6,0 мл воды, встряхивают в течение 1 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 5 мин. Используют верхний (органический) слой. Срок годности раствора – 24 ч при хранении в защищённом от света месте.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана*,* 1 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:10; |
| Скорость потока | 30 см/с; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температура | колонка | 0–2 мин | 120 °C, |
|  |  | 2–20 мин | 120 → 210 °C, |
|  |  | 20–29 мин | 210 → 300 °C, |
|  |  | 29–39 мин | 300 °C; |
|  | инжектор | 250 °C; |
|  | детектор | 300 °C; |
| Время хроматографирования | 39 мин. |

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

*Порядок выхода пиков:* 4ʹ-*трет-*бутилацетофенон, лауриловый спирт, додецил-2-хлорацетат.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика додецил-2-хлорацетата должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора:

-*разрешение (RS)* между пиками 4ʹ-*трет*-бутилацетофенона и лаурилового спирта должно быть не менее 5,0;

-*фактор асимметрии пика (AS)* лаурилового спирта и додецил-2-хлорацетата должен быть не менее 0,8 и не более 1,5, для каждого;

-*относительное стандартное отклонение* времени удерживания каждого из пиков 4ʹ-*трет-*бутилацетофенона, лаурилового спирта и додецил-2-хлорацетата должно быть не более 1,0 % (6 введений);

-*относительное стандартное отклонение* отношения площади каждого из пиков лаурилового спирта и додецил-2-хлорацетата к площади пика 4ʹ-*трет*-бутилацетофенона должно быть не более 10,0 % (6 введений);

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику лаурилового спирта, должна составлять не менее 10 000.

Содержание лаурилового спирта в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙4·1∙5}{B\_{0}∙a\_{1}∙100·50∙4} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$B\_{1}$$ | – | отношение площади пика лаурилового спирта к площади пика 4ʹ-*трет*-бутилацетофенона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$B\_{0}$$ | − | отношение площади пика лаурилового спирта к площади пика 4ʹ-*трет*-бутилацетофенона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска лаурилового спирта, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание основного вещества в лауриловом спирте, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙4·1∙5}{B\_{0}∙a\_{1}∙100·50∙4} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$B\_{1}$$ | – | отношение площади пика любой другой примеси к площади пика 4ʹ-*трет*-бутилацетофенона на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | $$B\_{0}$$ | − | отношение площади пика додецил-2-хлорацетата к площади пика 4ʹ-*трет*-бутилацетофенона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска додецил-2-хлорацетата, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в додецил-2-хлорацетате, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- лауриловый спирт – не более 0,15 %;

- додецил-2-хлорацетат – не более 0,10 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме при температуре 50 °C в течение 3 ч.

**Хлоруксусная кислота. Натрия хлорид. Натрия сульфат. Динатрия сульфоацетат.** Определение проводят методом капиллярного электрофореза (ОФС «Капиллярный электрофорез»).

Непосредственно перед использованием ведущий электролит и все анализируемые растворы центрифугируют при 4000 об/мин в течение 3 мин.

*Раствор хрома(VI) оксида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,500 г хрома(VI) оксида, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор диэтаноламина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,263 г диэтаноламина, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор цетилтриметиламмония гидроксида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл, содержащую 5,0 мл воды для хроматографии, помещают 0,75 мл цетилтриметиламмония гидроксида раствора 10 % и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

*Ведущий электролит (ВЭ).* В химический стакан вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл раствора хрома(VI) оксида, 3,0 мл раствора диэтаноламина, 3,0 мл воды для хроматографии и перемешивают. К полученному раствору прибавляют 2,0 мл раствора цетилтриметиламмония гидроксида, перемешивают и фильтруют через нейлоновый мембранный фильтр с диаметром пор не более 0,45 мкм.

Примечание – При приготовлении ВЭ не допускается менять порядок прибавления реактивов.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде для хроматографии, при необходимости обрабатывая ультразвуком не более 1 мин, при этом, не допуская нагревания, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) натрия хлорида и 15 мг (точная навеска) натрия сульфата, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание – Раствор допускается готовить с использованием стандартного раствора хлорид-ионов (10 г/дм3) и стандартного раствора сульфат-ионов (10 г/дм3), с учётом проведения в вычислениях необходимых пересчётов хлорид-ионов и сульфат-ионов на натрия хлорид и натрия сульфат, соответственно.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) хлоруксусной кислоты, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

*Стандартный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора Б, 2,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор Г.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40 мг (точная навеска) сульфоуксусной кислоты [123-43-3], растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

*Стандартный раствор Д.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора Г, прибавляют 1,0 мл аммиака раствора 10 % и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности электрофоретической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Контрольный раствор.* Вода для хроматографии.

*Электрофоретические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Капилляр | плавленый кварц, эффективная длина 50 см, внутренний диаметр 75 мкм; |
| Кондиционирование капилляра | Промывка капилляра перед началом работы:- вода для хроматографии – 3 мин при 1000 мбар;- натрия гидроксида раствор 0,5 М – 5 мин при 1000 мбар;- вода для хроматографии – 5 мин при 1000 мбар;- ВЭ – 3 мин при 1000 мбар.Промывка капилляра между анализами: ВЭ – 3 мин (отдельная пробирка).Промывка капилляра в конце работы:- вода для хроматографии – 2 мин при 1000 мбар;- хлористоводородной кислоты раствор 1 М – 5 мин при 1000 мбар;- вода для хроматографии – 5 мин при 1000 мбар;- натрия гидроксида раствор 0,5 М – 5 мин при 1000 мбар;- вода для хроматографии – 5 мин при 1000 мбар. |
| Температура капилляра | 20 °C; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Ввод пробы | 10 с·30 мбар; |
| Напряжение | –25 кВ; |
| Время регистрации электрофореграммы | 4 мин. |

Последовательно анализируют контрольный раствор, раствор для проверки чувствительности электрофоретической системы, стандартный раствор Д, стандартный раствор В и испытуемый раствор.

*Порядок выхода пиков.* Хлорид-ион, сульфат-ион, сульфоуксусная кислота, карбонат-ион и хлоруксусная кислота.

*Идентификация примесей.* Электрофореграмму стандартного раствора В используют для идентификации пиков хлорид-иона, сульфат-иона и хлоруксусной кислоты. Электрофореграмму стандартного раствора Д используют для идентификации пика сульфоуксусной кислоты.

*Пригодность электрофоретической системы.* На электрофореграмме контрольного раствора не должно быть пиков, соответствующих по времени миграции пикам определяемых примесей.

На электрофореграмме раствора для проверки чувствительности электрофоретической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика хлоруксусной кислоты должно быть не менее 10.

На электрофореграмме стандартного раствора В:

- *разрешение (RS)* между пиками хлорид-иона и сульфат-иона должно быть не менее 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* времени миграции каждого из пиков хлорид-иона, сульфат-иона, хлоруксусной кислоты должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков хлорид-иона, сульфат-иона, хлоруксусной кислоты должно быть не более 10,0 % (6 введений).

На электрофореграмме стандартного раствора Д:

- *относительное стандартное отклонение* времени миграции пика сульфоуксусной кислоты должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика сульфоуксусной кислоты должно быть не более 10,0 % (6 введений).

Содержание натрия хлорида в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50·2∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100·100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика хлорид-иона на электрофореграмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика хлорид-иона на электрофореграмме стандартного раствора В; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска натрия хлорида, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание основного вещества в натрия хлориде, %. |

Содержание натрия сульфата в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50·2∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100·100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика сульфат-иона на электрофореграмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика сульфат-иона на электрофореграмме стандартного раствора В; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска натрия сульфата, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание основного вещества в натрия сульфате, %. |

Содержание хлоруксусной кислоты в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·5·2}{S\_{0}∙a\_{1}∙50·50·100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика хлоруксусной кислоты на электрофореграмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика хлоруксусной кислоты на электрофореграмме стандартного раствора В; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска хлоруксусной кислоты, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание основного вещества в хлоруксусной кислоте, %. |

Содержание динатрия сульфоацетата в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·5·2·184,08}{S\_{0}∙a\_{1}∙50·50·100·140,12} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика сульфоуксусной кислоты на электрофореграмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика сульфоуксусной кислоты на электрофореграмме стандартного раствора Д; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска сульфоуксусной кислоты, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание основного вещества в сульфоуксусной кислоте, %; |
|  | $$184,08$$ | − | молекулярная масса динатрия сульфоацетата; |
|  | $$140,12$$ | − | молекулярная масса сульфоуксусной кислоты. |

*Допустимое содержание примесей:*

- натрия сульфат – не более 0,15 %;

- натрия хлорид – не более 0,10 %;

- хлоруксусная кислота – не более 0,10 %;

- динатрия сульфоацетат – не более 0,10 %.

Не учитывают пик карбонат-иона.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции с использованием эталонного раствора 1.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,25 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде, добавляя при вспенивании 2–3 капли спирта 96 %, и доводят объём раствора водой до метки. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 40,0 мл смеси 2-пропанол—вода 10:30, 10,0 мл димидия бромида и сульфанового синего смешанного раствора, 1 мл октанола, 10,0 мл хлороформа и титруют 0,02 М раствором бензэтония хлорида. Титрант сначала добавляют по 1 мл, смешивая слои до исчезновения пены. Вблизи точки эквивалентности титрант добавляют по 0,05 мл до перехода розовой окраски хлороформного (нижнего) слоя в синюю.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствор бензэтония хлоридасоответствует 6,608 мг натрия лаурилсульфоацетата C14H27NaO5S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.