МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Ацетилцистеин, ФС**

**гранулы для приготовления**

**раствора для приема внутрь Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ацетилцистеин, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Гранулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ацетилцистеина C5H9NO3S.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Гранулы».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (раздел «Количественное определение»).

**Размер гранул**. В соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

**Время растворения**. Не более 5 мин. Испытание проводят в условиях, приведенных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого упаковки.

**рН.** От 2,0 до 3,0. Используют раствор, приготовленный в разделе «Время растворения» (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**\*Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* 3,45 г атрия дигидрофосфата моногидрата и 3,2 г натрия гептансульфоната моногидрата растворяют в 950 мл воды и доводят до рН 2,15 ортофосфорной кислотой. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза*. Смесь метанол – буферный раствор 5:95.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых гранул, содержащую около 0,25 г ацетилцистеина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл ПФ и взбалтывают в течение 10 мин или пока порошок не растворится. Объем раствора доводят до метки тем же растворителем и перемешивают. 20,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят до метки ПФ, перемешивают и фильтруют.

*Стандартный раствор А*. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца ацетилцистеина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б*. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилцистеина, около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С и около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D взбалтывают с 1,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора ПФ до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь A: 3,3'-дисульфандиилбис[(2*R*)-2-аминопропановая кислота], CAS 56-89-3;

примесь B: (2*R*)-2-амино-3-сульфанилпропановая кислота, CAS 52-90-4;

примесь C: 3,3'-дисульфандиилбис[(2*R*)-2-ацетамидопропановая кислота], CAS 5545-17-5;

примесь D: (2*R*)-2-ацетамидо-3-(ацетилсульфанил)пропановая кислота, CAS 5545-17-5;

продукт циклизации: 2-метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота, CAS 84184-18-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 216 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |
| Время хроматографирования |  | 60 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор Б.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора Б:

– *разрешение (R)* между любыми пиками должно быть не менее 1,5;

– относительное стандартное отклонение для площадей пиков любых примесей должно быть не более 6,0 %.

Относительные времена удерживания компонентов: примесь А – около 3; примесь В – около 1,8; ацетилцистеин – 1,00 (около 5 мин); примесь С – около 2; примесь D – около 2,2.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси в процентах (Х) от заявленного количества ацетилцистеина вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика соответствующей примеси (при вычислении содержания известных примесей) или ацетилцистеина (при вычислении содержания неидентифицированных примесей) на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска соответствующего стандартного образца примеси или ацетилцистеина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание соответствующей примеси или ацетилцистеина в стандартном образце примеси или ацетилцистеина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого упаковки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание ацетилцистеина в одной упаковке, мг. |

Содержание примесей в препарате должно быть:

– примесь А – не более 0,5 %;

– примесь B – не более 0,5 %;

– примесь C – не более 1,5 %;

– примесь D – не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,5 % для каждой примеси;

– сумма примесей – не более 2,0 %.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) препарата высушивают при пониженном давлении и температуре 60 °С.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с определением родственных примесей.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор А.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора А:

– относительное стандартное отклонение площади пика ацетилцистеина должно быть не более 2,0 %;

– *эффективность* *хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику ацетилцистеина должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) ацетилцистеина должен быть не более 1,25.

Содержание ацетилцистеина C5H9NO3S.в одной упаковке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *a1* | *–* | навеска препарата, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца ацетилцистеина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ацетилцистеина в стандартном образце ацетилцистеина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого упаковки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание ацетилцистеина в одной упаковке, мг. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.

\*В случае, если содержание какой-либо неидентифицированной примеси или их сумма влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют «Раствор плацебо». Для приготовления плацебо используют навески всех вспомогательных веществ в том же соотношении, как и при приготовлении препарата. Для проведения испытания готовят «Раствор плацебо» по той же схеме, как описано для «Испытуемого раствора».