**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Глюкозамина сульфат натрия хлорид ФС**

**Глюкозамин**

***Glucosamini sulfate natrii chloridum* Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на глюкозамина сульфат натрия хлорид комплекс 2-дезокси-2-амино-β-D-глюкопиранозы сульфата (2:1) с двумя молекулами натрия хлорида, получаемый из сырья животного происхождения и соответствующий требованиям ОФС «Фармацевтические субстанции животного происхождения», и применяемый для производства лекарственных препаратов.



|  |  |
| --- | --- |
| (С6Н14N О5)SО4 ·2 NaCI | М.м.573,3 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % глюкозамина сульфата натрия хлорида в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в метаноле и ацетоне.

**Подлинность**

***ИК-спектрометрия***

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 глюкозамина сульфата натрия хлорида. В соответствии с требованиями ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*.*

***Качественные реакции***

1. Субстанция должна давать реакцию Б на натрий. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».
2. 10 % раствор субстанции должна давать реакцию на сульфаты. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».
3. 10 % раствор субстанции должна давать реакцию на хлориды. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

**Удельное вращение.** От +50,0 до +55,0 в пересчете на сухое вещество (10 % раствор). В соответствии с требованиями ОФС «Поляриметрия».

**\*Прозрачность раствора.** 10 % раствор субстанции должен по степени мутности не интенсивнее эталона II. В соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**\*Цветность раствора.** 10 % раствора субстанции должен быть не интенсивнее эталонаY6. В соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей».

**рН.** От 3,0 до 5,0 (10 % раствор). В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ. В соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Около 400 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют в 80 мл подвижной фазы и растворяют на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения А.* Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) 2-метилпиразина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл подвижной фазы, доводят объём раствора той же смесью до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём раствора той же смесью до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора той же смесью до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* 1,0 мл раствора сравнения А смешивают с 2,0 мл подвижной фазы.

*Подвижная фаза.* 0,5 г натрия гептансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты и 4 мл 1 М раствора калия гидроксида, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор смешивают с 50 мл ацетонитрила (1000:50). Значение рН полученного раствора доводят до 2,6+0,1 фосфорной кислоты или 1 М раствором калия гидроксида.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 15 мг (точная навеска) СО глюкозамина для пригодности хроматографической системы (содержащий фруктозазин и деоксифруктозазин) растворяют в 5,0 мл подвижной фазы и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- разрешение между пиками фруктозазин и дезоксифруктозазина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не менее 1,5;

- фактор асимметрии пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора сравнения А должно быть не более 2,5;

- относительное стандартное отклонение площади пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора сравнения А должно быть не более 3,0 % (6 определения);

- отношение сигнал/шум для пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора сравнения Б должно быть не менее 10.

Хроматографируют испытуемый раствор и подвижную фазу не менее 3 раз, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и раствор для проверки пригодности хроматографической системы не менее 6 раз.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм |
| Температура колонки, оС | 30 |
| Скорость потока, 1,0 мл/мин |  |
| Детектор | спектрофотометрический |
| Длина волны, нм | 195 |
| Объём пробы, мкл | 20  |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика 2-метилпиразина |

Относительное время удерживания пиков составляет: глюкозамин – 1 (около 4 мин), N-ацетил-D-глюкозамин – около 1,1, фруктозазин – около 1,3, дезоксифруктозазин – около 1,4 и 5-гидроксиметилфурфурол – около 5,0.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика основного пика на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *ао* | – | навеска СО 2-метилпиразина, мг; |
|  | *a* | – | навеска субстанции в пересчете на глюкозамин, мг; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в СО 2-метилпиразина, %; |

Навеску субстанции в пересчете на глюкозамин в мг (*а*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *ас* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | 358,42 | – | относительная молекулярная масса глюкозамина; |
|  | 573,3 | – | относительная молекулярная масса глюкозамина сульфата натрия. |

Сумма примесей рассчитывается как арифметическая сумма единичных примесей. Не учитываются примеси, содержание которых составляет 0,03 % и менее. Не учитываются пики растворителя. Предел количественного определения – 0,3 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (0,03 %).

*Допустимое содержание примесей:*

- любая единичная примесь – не более 0,05 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 100-105 оС до постоянной массы. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании» Способ 1.

**Калий.** Не должно образовываться осадка. Определение проводят методом титриметрии.

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* 1,25 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Уксусной кислоты раствор 6 М.* 3,6 г уксусной кислоты ледяной помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, осторожно растворяют в 5 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

5 мл испытуемого раствора помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, доводят рН раствора до 3,0 с помощью уксусной кислоты раствора 6 М, прибавляют 0,5 мл натрия кобальтинитрита раствора 20 % и перемешивают.

**Мышьяк.** Не более 0,0003 %. В соответствии с требованиями ОФС «Мышьяк».Для определения используют 0,1667 г субстанции.

**Сульфатная зола.** Не менее 23,5 % и не более 26,0 %. В соответствии с требованиями ОФС «Сульфатная зола» (навеска 1,0 г).

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,87 ЕЭ/мг глюкозамина сульфата натрия хлорида. В соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

**\*Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной. В соответствии с требованиями ОФС «Аномальная токсичность». Тест-доза – 20 мг глюкозамина сульфата натрия хлорида в 0,2 мл раствора натрия хлорида изотонического 0,9 % для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом потенциометрического титрования.

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 30 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

10,0 мл испытуемого раствора помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40,0 мл воды и 1,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Перед титрованием раствор тщательно перемешивают в течение 1 мин.

Полученный раствор титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, применяя в качестве индикаторного электрода – стеклянный, в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный.

Содержание глюкозамина сульфата натрия хлорида в пересчете на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | − | объем 0,1 М раствором натрия гидроксида, пошедшего на титрование в первой точке эквивалентности, мл; |
|  |  | − | объем 0,1 М раствором натрия гидроксида, пошедшего на титрование во второй точке эквивалентности, мл; |
|  |  | − | навеска субстанции, мг; |
|  |  | − | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение**. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств».

\*Проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных форм для парентерального применения.