**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Глюкозамина гидрохлорид, таблетки с модифицированным высвобождением**  **Глюкозамин, таблетки с модифицированным высвобождением** | ФС |
| *Glucosamini hydrochloridum, tabulettae cum liberatione modificata* | Взамен ВФС 42-3513-99 |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Глюкозамина гидрохлорида, таблетки с модифицированным высвобождением. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90 % и не более 110 % от заявленного количества глюкозамина гидрохлорида (С6Н13NО5 · НCI).

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

**Подлинность**

***Высокоэффективная жидкостная хроматография*.** Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО глюкозамина гидрохлорида.

***Качественная реакция***

Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 100 мг глюкозамина гидрохлорида, помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл воды, растворяют на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента».

2 мл фильтрата должны давать реакцию на хлориды. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

|  |
| --- |
|  |

**Растворение.** В раствор должно перейти не менее 45 % (Q) глюкозамина гидрохлорида натрия через 1 ч; не менее 50 % (Q) глюкозамина гидрохлорида натрия через 4 ч; не менее 75 % (Q) глюкозамина гидрохлорида через 8 ч от заявленного количества глюкозамина гидрохлорида (С6Н13NО5 · НCI). Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

Количество глюкозамина гидрохлорида, перешедшего в среду растворения, определяют методом ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

Условия испытания:

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка» |
| Среда растворения | вода |
| Объем среды растворения, мл | 1000 |
| Скорость вращения, об/мин | 50 |
| Время отбора проб | 1 ч, 4 ч, 8 ч |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С |

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор*. В каждый из 6 сосудов для растворения помещают по 1000 мл предварительно нагретой средой растворения. По 1 таблетке помещают непосредственно в каждый из сосудов со средой растворения, включают аппарат сл скоростью 50 об/мин. Через заданное время (1 ч, 4 ч, 8 ч) отбирают по 10,0 мл из каждого из 6 сосудов, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 2,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 2,0 мл раствора для дериватизации, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Раствор выдерживают в темном месте в течение 5 мин.

*Раствор стандартного образца (СО) глюкозамина гидрохлорида*. Около 150 мг (точная навеска) СО глюкозамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 5 мл. 2,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 2,0 мл раствора дериватизации, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Раствор выдерживают в темном месте в течение 5 мин.

*Раствор для дериватизации.* Около 0,2 г фталевого альдегида растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 0,2 мл 3-меркаптопропионовойкислоты, 45 мл боратного буферного раствора 9,5 0,2 М и перемешивают.

Перед использованием раствор выдерживают в темноте в течение 30 мин.

Срок годности раствора не более 14 сут при условии хранения в темном месте при комнатной температуре. Каждые 2 сут к раствору необходимо прибавлять по 10 мкл 3-меркаптопропионовой кислоты.

*Боратный буферный раствор 9,5 0,2 М.* 7,63 г натрия тетрабората помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды, рН полученного раствора доводят до 9,5±0,2 хлористоводородной кислоты разведенной 10 %, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор хранится при комнатной температуре. При выпадении кристаллов раствор нагревают до их растворения.

Оптическую плотность испытуемого раствора, после проведения процесса дериватизации, измеряют на спектрофотометре при длине волны 333 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный следующим образом: 5,0 мл воды помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 2,0 мл раствора для дериватизации, доводят объем водой до метки и перемешивают. Раствор выдерживают в темном месте в течение 5 мин.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора СО глюкозамина гидрохлорида в аналогичных условиях.

Содержание глюкозамина гидрохлорида в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *А* | − | оптической плотности испытуемого раствора; |
|  | *Аₒ* | − | оптической плотности раствора СО глюкозамина гидрохлорида; |
|  | *аₒ* | − | навеска СО глюкозамина гидрохлорида, г; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в СО глюкозамина гидрохлорида, %. |
|  | *L* | − | заявленное количество глюкозамина гидрохлорида в одной таблетке, г. |

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

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

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 300 мг глюкозамина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ А*,* растворяют на ультразвуковой бане в течение 10 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца (СО)* 2-метилпиразина*.* Около 25,0 мг (точная навеска) СО 2-метилпиразина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл ПФ Б, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора ПФ Б до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Подвижная фаза (ПФ) А.* 0,5 г натрия гептансульфоната (CAS 22767-50-6) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 200 мл воды, растворяют при перемешивании, прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, прибавляют 4,0 мл раствора 1 М раствор калия гидроксида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

*Подвижная фаза (ПФ) Б.* ПФ А: ацетонитрил (95:5).

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. К 3 мг СО глюкозамина для проверки пригодности системы, прибавляют 1,0 мл ПФ Б и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 5,0 мл раствора СО 2-метилпиразинапомещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят ПФ Б до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | | 150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм | |
| Подвижная фаза (ПФ) | | ПФ Б : ПФ А (70:30) | |
| Температура колонки, оС | | 30 | |
| Скорость потока, мл/мин | | 1,0 | |
| Детектор | | спектрофотометрический | |
| Длина волны, нм | | 195 | |
| Объём пробы, мкл | | 20 | |
| Время хроматографирования | | 20 мин | |

Относительное время удерживания пиков: глюкозамин - 1 (около 6,2 мин); фруктозазина - 0,3; дезоксифруктозазина- 0,35.

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

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику 2-метилпиразина нахроматограммераствора СО 2-метилпиразина должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- фактор асимметрии пика 2-метилпиразина нахроматограммераствора СО 2-метилпиразина должен быть не более 2,0;

- относительное стандартное отклонение площади пика 2-метилпиразина нахроматограммераствора СО 2-метилпиразина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

- отношение сигнал/шум для пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы не менее 10.

Содержание любой единичной неидентифицированной примеси в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь любого пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора стандартного образца 2-метилпиразина; |
|  | *ао* | – | навеска СО 2-метилпиразина, мг; |
|  | *a* | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в СО 2-метилпиразина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество глюкозамина гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *179,17* | – | молекулярная масса глюкозамина; |
|  | *215,63* | – | молекулярная масса глюкозамина гидрохлорида. |

Содержание суммы примесей в препарате в процентах (XС) вычисляют по формуле:

XС =,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  |  |  |
|  |  | – | сумма площадей пиков любой единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора. |

Не учитывают пики площадью менее площади 2-метилпиразина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (не более 0,05 %).

*Допустимое содержание примесей:*

-любая единичная примесь – не более 1,0 %,

- сумма примесей – не более 5,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании» (из 1,0 г навески).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС тре­бованиями ОФС «Однородность дозирования», способ 2.

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

Количественное определение. Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографией.

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 400 мг глюкозамина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя и растворяют на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца (СО) глюкозамина гидрохлорида.* Около 40 мг (точная навеска) СО глюкозамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Растворитель.* 50 мл ацетонитрила помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды и перемешивают.

*Буферный раствор рН 7,5.* 3,5 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 800 мл воды и перемешивают. Прибавляют 0,5 мл аммиака раствора концентрированного 25 %, доводят потенциометрически рН полученного раствора фосфорной кислоты концентрированной до 7,5+0,2, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 2 сут при температуре 25 °С.

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

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику глюкозамина на хроматограмме раствора СО глюкозамина гидрохлорида, должна быть не менее 1000 теоретических тарелок;

- фактор асимметрии пика глюкозамина на хроматограмме раствора СО глюкозамина гидрохлорида должен быть не более 2,0;

- относительное стандартное отклонение площади пика глюкозамина на хроматограмме раствора СОглюкозамина гидрохлорида не должно быть более 2,0 % (6 повторностей);

- относительное стандартное отклонение времени удерживания пика глюкозамина на хроматограмме раствора СОглюкозамина гидрохлорида не должно быть более 2,0 % (6 введений).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 м × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 5 мкм |
| Подвижная фаза (ПФ) | ацетонитрил – буферный раствор рН 7,5 (70: 30) |
| Температура колонки, °С | 35 |
| Скорость потока, мл/мин | 1,5 |
| Детектор  Длина волны, нм | спектрофотометрический  195 |
| Объем вводимой пробы, мкл | 10 |
| Время хроматографирования, мин | 20 |

Содержание глюкозамина гидрохлорида (С6Н13NО5· НCI) в таблетке в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь пика глюкозамина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика глюкозамина гидрохлорида на хроматограмме раствора СО глюкозамина гидрохлорида; |
|  | *а* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *ао* | – | навеска СО глюкозамина гидрохлорида, мг; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в CO глюкозамина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество глюкозамина гидрохлорида в одной таблетке, мг |
|  |  |  |  |

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