МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацетилцистеин, порошок для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Ацетилцистеин, порошок для приёма внутрь** |  |  |
| **Acetylcysteini pulvis ad usum peroralem** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ацетилцистеин, порошок для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ацетилцистеина C5H9NO3S.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* Навеску порошка, соответствующую 0,375 г ацетилцистеина, растворяют в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, при интенсивном перемешивании в течение 1 мин и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл натрия нитропруссида раствора 5 % и 0,1 мл аммиака раствора концентрированного 25 %; должно появиться тёмно-фиолетовое окрашивание.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество ацетилцистеина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 1 мин, 30 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода, доведённая до рН 1,6 фосфорной кислотой концентрированной.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают содержимое одной упаковки. Через 1 мин и 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации ацетилцистеина около 0,67 мг/мл.

*Раствор стандартного образца ацетилцистеина.* Около 33 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилцистеина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл среды растворения и доводят объём раствора средой растворения до метки. Срок годности раствора – 29 ч при температуре 2–8 °С.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца ацетилцистеина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца ацетилцистеина:

- *фактор асимметрии пика (AS)* ацетилцистеина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетилцистеина должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ацетилцистеина, должна составлять не менее 2800 теоретических тарелок.

Количество ацетилцистеина C5H9NO3S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙900}{S\_{0}∙L·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙18}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца ацетилцистеина; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ацетилцистеина, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание ацетилцистеина в стандартном образце ацетилцистеина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилцистеина в одной упаковке, мг. |

Через 1 мин в раствор должно перейти не более 20 % от заявленного количества ацетилцистеина C5H9NO3S. Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) ацетилцистеина C5H9NO3S от заявленного количества.

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

*Буферный раствор.* В 900 мл воды растворяют 3,45 г натрия дигидрофосфата моногидрата, 3,2 г натрия гептансульфоната моногидрата и доводят рН фосфорной кислотой до 2,15±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 50:950.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, соответствующую около 0,1 г ацетилцистеина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл ПФ, взбалтывают до полного растворения навески, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Стандартный раствор*. 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 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С и около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D взбалтывают с 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл 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.

Примечание

Примесь A (L-цистин): 3,3ʹ-дисульфандиилбис[(2*R*)-2-аминопропановая кислота], CAS 56-89-3.

# Примесь B (L-цистеин): (2*R*)-2-амино-3-сульфанилпропановая кислота, CAS 52-90-4.

Примесь C (*N*,*N*ʹ-диацетил-L-цистин): 3,3ʹ-дисульфандиилбис[(2*R*)-2-ацетамидопропановая кислота], CAS 5545-17-5.

Примесь D (*N*,*S*-диацетил-L**-**цистеин): (2*R*)-2-ацетамидо-3-(ацетилсульфанил)пропановая кислота, CAS 18725-37-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 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 стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений*. Ацетилцистеин – 1 (около 5 мин); примесь В – около 1,8; примесь С – около 2; примесь D – около 2,2; примесь А – около 3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между любыми пиками должно быть не менее 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков любых примесей должно быть не более 6,0 % (6 введений).

Содержание каждой из примесей в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·L·10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей 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; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца каждой соответствующей примеси или ацетилцистеина, мг; |
|  | *P* | − | содержание соответствующей примеси или ацетилцистеина в стандартном образце примеси или ацетилцистеина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого упаковки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилцистеина в одной упаковке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- примесь B – не более 0,5 %;

- примесь C – не более 2,5 %;

- примесь D – не более 1,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 3,5 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) препарата высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 40 °С.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

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

Хроматографируют раствор стандартного образца ацетилцистеина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца ацетилцистеина:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) ацетилцистеина должен быть не более 1,25;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетилцистеина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца ацетилцистеина; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ацетилцистеина, мг; |
|  | *P* | − | содержание ацетилцистеина в стандартном образце ацетилцистеина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого упаковки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилцистеина в одной упаковке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».