**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **L-Цистин** |  | **ФС** |
| **Цистин** |  |  |
| **Cystinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 3,3'-дисульфандиилбис[(2*R*)-2-аминопропановая кислота] | |
| Цистин | |
| C6H12N2O4S2 | М.м. 240,3 |

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

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в натрия гидроксида растворе 8,5 %, практически не рас­творим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* ИК-спектр субстанции, снятый в диске с ка­лия бромидом (1,0 – 2,0 мг субстанции в 100 - 200 мг калия бромида), в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца цистина (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).

*2. Качественная реакция (на дисульфидные связи).* К0,1 г субстанции осторожно добавляют 1 мл водорода пероксида и 0,1 мл железа(Ш) хлорида раствора 10,5 %, перемешивают и охлаждают. К полученному раствору добавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и 5 мл воды, затем добавляют 1 мл бария хлорида раствора 6,1 %. Через 3 мин должно наблюдаться помутнение раствора или выпадение белого осадка.

Удельное вращение. Должно со­ставлять от минус 224,0 до минус 218,0 (для 2 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 1 М) в пересчете на сухое вещество (ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор, полученный при растворении 1,0 г субстанции в 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %, должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного при испытании «Прозрачность», не должна быть интенсивнее эталона Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Родственные примеси.**

*Испытуемый раствор А.* Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* 1,0 мл испытуемого раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цистина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца L-цистина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* 5,0 мл испытуемого раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 10 мг (точная навеска) СО L-цистина и около 10 мг (точная навеска) СО Аргинина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Реактив для детектирования.* Нингидрина раствор 0,2 %.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А, испытуемого раствора Б, раствора стандартного образца L-цистина, раствора сравнения, раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 103 °С в течение 15 мин, опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца L-цистина.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие только одной дополнительной зоны адсорбции, которая по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при (103 ± 2) °C до постоянной массы (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1).

Аммоний. Не более 0,02 %.

*Испытуемый раствор.* 0,10 г тщательно растертой субстанции помещают в колбу вместимостью 25 мл с притертой пробкой и суспендируют в 1 мл воды.

К испытуемому раствору добавляют 0,3 г магния оксида, помещают в колбу под пробку полоску серебряно-марганцевой бумаги, смоченную не­сколькими каплями воды, таким образом, чтобы отрезок бумаги размером 5 x 5 мм не касался нижнего края пробки, после чего колбу немедлен­но закрывают пробкой. Содержимое колбы перемешивают, не допуская попадания брызг на бумагу, и выдерживают на водяной бане при (40 ± 2) °C в течение 30 мин.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл аммоний-иона.* Навеску аммония хло­рида, соответствующую 74,1 мг аммония хлорида, помещают в мерную колбу вместимо­стью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Непосредственно перед использованием 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Эталонный раствор.* Готовят параллельно и в тех же условиях, что и испытуемый раствор. К 0,2 мл стандартного раствора 100 мкг/мламмоний-иона добавляют 1,0 мл воды; 0,3 г магния оксида и далее поступают, как с испытуемым раствором.

*Проведение анализа*

Серая окраска серебряно-марганцевой бумаги, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски серебряно- марганцевой бумаги, полученной в опыте с эталонным раствором.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (в пересчете на сухое вещество)из 1,0 г (точная навеска) субстан­ции (ОФС «Сульфатная зола»).

Железо. Не более 0,001 %. Сульфатная зола из 3,0 г (точная навеска) субстанции должна выдерживать испытание в соответствии с ОФС «Железо» (метод 1).

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции должна выдерживать испытание в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» (метод 1).

Сульфаты. Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 1,67 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, доводят водой до метки и перемешивают.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл азотной кислоты разведенной 12,5 %,доводят водой до метки и перемешивают.

**Бактериальные эндотоксины.\*** Не более 20,0 ЕЭ/г. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины».

\**Примечание.* Для субстанции, предназначенной для производства стерильных лекарственных форм.

**Аномальная токсичность.** Субстанция\* должна быть нетоксичной. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность».

Тест-доза 25 мг цистина в 0,5 мл натрия хлорида раствора для инъекций 0,9 % (растворяют при нагревании не выше (40 ± 2) 0С). Вводят внутривенно со скоростью 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

\**Примечание.* Для субстанции, предназначенной для производства стерильных лекарственных форм.

**Микробиологическая чистота.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии в соответствии с ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах».

Около 100 мг (точная навеска) субстанции помещают в колбу с притертой пробкой, растворяют в смеси, состоящей из 2 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и 10 мл воды. К полученному раствору добавляют 10 мл калия бромида раствора 20 %, 50 мл 0,0167 М раствора калия бромата и 15 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %. Колбу плотно закрывают пробкой, охлаждают на ледяной бане и оставляют в темном месте в течение 10 мин. Добавляют 1,5 г калия йодида и через 1 мин титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата с использованием в качестве индикатора 2 мл крахмала раствора 1 %, добавляя его в конце титрования (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт в аналогичных условиях.

1,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 2,403 мг цистина (C6H12N2О4S2).

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