МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Глицин + Глутаминовая кислота + Цистин, таблетки подъязычные** |  | **ФС** |
| **Глицин + Глутаминовая кислота + Цистин, таблетки подъязычные** |  |  |
| **Glycinum + Glutamic acidum +** **Cystinum, tabulettae sublinguales** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Глицин + Глутаминовая кислота + Цистин, таблетки подъязычные. Препарат должен соответствовать ОФС «Таблетки» и ниже приведённым требованиям.

Препарат должен содержать не менее 90 % и не более 110 % от заявленного количества каждого действующего вещества: глицина C2H5NO2; глутаминовой кислоты С5Н9NО4 и цистина C6H12N2O4S2.

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

**Подлинность**

*ВЭЖХ.* Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания основных пиков стандартных образцов глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Распадаемость.** Не более 15 мин (с использованием дисков). Испытания проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**Родственные примеси.** Испытания проводят методом тонкослойнойхроматографии (ТСХ) в соответствии с ОФС «Тонкослойная хроматография».

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода–уксусная кислота ледяная–бутанол 2:3:6.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,1 г глицина, растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и фильтруют.

*Раствор стандартного образца глицина.* Около 0,1 г (точнаянавеска) стандартного образца глицина растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объем водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 0,1 г (точнаянавеска) каждого из стандартных образцов глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М.

*Реактив для детектирования.* Нингидрина раствор в ацетоне.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора, раствора стандартного образца глицина 1 мкл (0,05 мкг), 2,5 мкл (0,125 мкг) и 5 мкл (0,25 мкг); 5 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Пластинку с нанесенными 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, ее вынимают из камеры и сушат на воздухе до удаления следов растворителей. Затем пластинку опрыскивают реактивом для детектирования и выдерживают в сушильном шкафу при (102 ± 3) °С в течение 10 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

Хроматографическаясистема считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы обнаруживаются три чётких зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образцаглицина, содержащего 0,25 мкг (не более 0,5 %).

На хроматограмме испытуемого раствора суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски их зон адсорбции, в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора стандартного образца глицина, не должно превышать 2,0 %.

**Однородность дозирования.** Испытания проводят для каждого действующего вещества (Глицин, Глутаминовая кислота, Цистин) всоответствии с ОФС «Однородность дозирования»*,* способ 2.

**Микробиологическая чистота.** Определение проводят в соответствии

с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение.

Определение глицина, глутаминовой кислоты и цистина проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в виде тозилпроизводных аминокислот.

Все растворы используют свежеприготовленными, если не указано иначе.

*Раствор для дериватизации аминокислот.* Около 30,0 мг (точная навеска) *n*-толуолсульфохлорида помещают во флакон с крышкой и растворяют в 2,0 мл ацетонитрила, встряхивают на автоматическом встряхивателе со скоростью 1500 об/мин в течение 2 мин.

*Подвижная фаза  (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 7,0 г калия дигидрофосфата; растворяют в 700 мл воды; доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,8; добавляют 250 мл ацетонитрила; доводят объем раствора водой до метки, фильтруют и дегазируют.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 12 мг каждого из действующих веществ (глицина, L-глутаминовой кислоты, L-цистина) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 100 мл натрия карбоната раствора 0,2 М при перемешивании в течение 20 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

 Стандартный раствор. Около 12 мг (точная навеска) каждого из стандартных образцов глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 100 мл натрия карбоната раствора 0,2 М при перемешивании в течение 20 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Дериватизация (получение тозилпроизводных) стандартного и испытуемого растворов. Отбирают по 0,8 мл стандартного и испытуемого растворовдля трех параллельных определений во флаконы с крышками, добавляют по 0,2 мл раствора для дериватизации аминокислот, закрывают крышки и интенсивно встряхивают на автоматическом встряхивателе со скоростью 1500 об/мин в течение 30 с, затем выдерживают при (22 ± 3) оС в течение 30 мин. После этого в реакционные смеси добавляют по 0,1 мл фосфорной кислоты разведённой42,5 % (стоп-реагент) и снова встряхивают полученные смеси на автоматическом встряхивателе со скоростью 1500 об/мин до окончания выделения углекислого газа. Растворы используют не ранее, чем через 12 ч и не позже, чем через 24 ч после приготовления.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный,** эндкепированный **для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | Cпектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | Около 17 мин |

*Относительное время удерживания соединений*:

– цистин – около 2,8 мин;

– глутаминовая кислота – около 5,3 мин;

– глицин – около 6,6 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (Rs)* между пиками глутаминовой кислоты и глицина должно быть не менее 1,5;

– *разрешение* между пиками раствора для дериватизации аминокислот и цистина должно быть не менее 1,5.

– *фактор асимметрии (As)* пиков, соответствующих аминокислотам, должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков глицина, глутаминовой кислоты и цистина должно быть не более 2 % (6 определений);

– *относительное стандартное отклонение* для времени удерживания пиков на 6 последовательных хроматограммах должно быть не более 3 %;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам каждой аминокислоты, должна быть:

 - для глицина не менее 8000 теоретических тарелок;

 - для глутаминовой кислоты не менее 7000 теоретических тарелок;

 - для цистина не менее 3500 теоретических тарелок.

Содержание каждой аминокислоты в таблетке (*Xi*, мг) вычисляют по формуле:

$Xi=\frac{S\_{i}∙a\_{0} ∙ G ∙P}{S\_{0}∙ a ∙ 100},$ где

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *S*i | – | площадь пика каждой аминокислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
| *S*o | – | площадь пика каждой аминокислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
| *а* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
| *a*о | – | навеска стандартного образца каждой аминокислоты в стандартном растворе, мг; |
| *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
| *P* | – | содержание основного вещества в стандартных образцах аминокислот, %. |

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