**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Глюкозамина сульфат натрия хлорид, концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения**  **Глюкозамин,**  **концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения** |  | ФС |
| *Glucosamini sulfate natrii chloridum, concentratum pro solutione pro injectione intramusculari* |  | Вводится впервые |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Глюкозамина сульфат натрия хлорид, концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества глюкозамина сульфата (С12H28N2O14S).

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лидокаина гидрохлорида (С14H23ClN2O).

**Описание**. Бесцветная или светло-желтая, зеленовато-желтая, коричневато-желтая прозрачная жидкость.

**Подлинность**

***Высокоэффективная жидкостная хроматография***

1. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученной для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО глюкозамина гидрохлорида.

2. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученной для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО лидокаина гидрохлорида.

***Качественные реакции***

1. Препарат дает реакцию на Б на натрий. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».
2. Препарат дает реакцию на сульфаты. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».
3. Препарат дает реакцию на хлориды. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

**Прозрачность раствора**. Препарат должен быть прозрачным. В соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность раствора**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y3, GY3, BY3. В соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей».

**pH**. От 2,0 до 3,0. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия» (метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

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

*Приготовление растворов*

*Подвижная фаза (ПФ).* 0,5 г натрия гептансульфоната (CAS 22767-50-6) 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) и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Значение рН полученного раствора доводят до 2,6+0,1 фосфорной кислоты или 1 М раствором калия гидроксида.

*Испытуемый раствор.* Точный объем препарата, эквивалентный содержанию около 200 мг глюкозамина сульфата натрия хлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ПФ*,* перемешивают,доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм (4 мг/мл).

*Раствор стандартного образца (СО)* 2-метилпиразина*.* Около 25,0 мг (точная навеска) СО 2-метилпиразина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл ПФ, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают (0,0025 мг/мл).

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца (СО)* *5-гидроксиметилфурфурола.* Около 20,0 мг (точная навеска) СО 5-гидроксиметилфурфурола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл ПФ, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают (0,002 мг/мл).

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 15 мг (точная навеска) СО глюкозамина для пригодности хроматографической системы (содержащий примесь В и С) (CAS 66-84-2) растворяют в 5,0 мл ПФ и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 5,0 мл раствора стандартного образца (СО*)* 2-метилпиразинапомещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Условия хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный энкепированный для хроматографии, 3 мкм, размер пор 10 нм, содержание углерода 15 % | |
| Температура колонки, оС | 30 | |
| Скорость потока, мл/мин | 1,0 | |
| Детектор | спектрофотометрический | |
| Длина волны, нм | | 195 | |
| Объём пробы, мкл | 20 | |
| Время хроматографирования | 25 | |

Относительное время удерживания пиков: глюкозамин - 1 (около 6 мин); примесь В - 0,3; примесь С - 0,35; примесь Е - 1,2; 2-метилпиразин - 1,5.

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

- *разрешение (RS)* между пиками примесей В и С на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* 2-метилпиразина нахроматограммераствора СО 2-метилпиразина должен быть не более 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* 5-гидроксиметилфурфурола нахроматограммераствора СО гидроксиметилфурфурола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика 5-гидроксиметилфурфурола нахроматограммераствора СО 5-гидроксиметилфурфурола должно быть не более 5,0 % (6  введений);

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика 2-метилпиразина нахроматограммераствора СО 2-метилпиразина должно быть не более 5,0 % (6  введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 2-метилпиразина нахроматограммераствора СО 2-метилпиразина должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 5-гидроксиметилфурфурола нахроматограммераствора СО 5-гидроксиметилфурфурола должна быть не менее 1500 теоретических тарелок;

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

*Примечание*

Примесь B: (1*R* , 1'*R* , 2*S* , 2'*S* , 3*R* , 3'*R* )-1,1'-пиразин-2,5-диилбис (бутан-1,2,3,4-тетрол) (фруктозазин).

Примесь С: (1*R* , 2*S* , 3*R* ) -1- [5 - [(2*S* , 3*R* ) -2,3,4-тригидроксибутил] пиразин-2-ил] бутан-1,2,3,4-тетрол (дезоксифруктозазин).

Примесь E: 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбальдегид (5-гидроксиметилфурфурол).

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор для проверки пригодности хроматографической системы ираствор для проверки пригодности хроматографической системы, получая не менее 3 хроматограмм, раствор СО 2-метилпиразина и раствор СО 5-гидроксиметилфурфурола, получая не менее 6 хроматограмм.

Содержание примеси Е в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь пика 5-гидроксиметилфурфурола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sо* | – | площадь пика 5-гидроксиметилфурфурола на хроматограмме раствора СО 5-гидроксиметилфурфурола; |
|  | *aо* | – | навеска СО 5-гидроксиметилфурфурола, мг; |
|  | *V* | – | точный объем препарата, мл; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в СО 5-гидроксиметилфурфурола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество глюкозамина сульфата в 1 мл препарата, мг. |

Содержание примеси в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sо* | – | площадь пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора CО 2-метилпиразина; |
|  | *aо* | – | навеска СО 2-метилпиразина, мг; |
|  | *V* | – | точный объем препарата, мл; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в СО 2-метилпиразина, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание глюкозамина сульфата в 1 мл препарата, мг. |

Не учитывают пики подвижной фазы, суммарные пики хлорид-ионов и сульфат-ионов, пик натрий-ионов, пик глюкозамина, а также пики площадь которых менее 0,3 площади пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора СО 2-метилпиразина (не более 0,04 %).

*Допустимое содержание примесей:*

*-* примесьС – не более 0,2 %;

*-* примесьЕ – не более 0,3 %;

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,6 %.

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального. В соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

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

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

Количественное определение

Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографией.

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Точный объем препарата, эквивалентный содержанию около 200 мг глюкозамина сульфата натрия хлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 80 мл воды, перемешивают, 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) глюкозамина гидрохлорида.* Около 24,0 мг (точная навеска) СО глюкозамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл воды, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Калия гидроксида раствор 30 %.* 30 г калия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 30 мл воды, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Срок годности раствора не более 1 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

*Буферный раствор рН 3,0.* 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 700 мл воды и перемешивают. Доводят рН полученного раствора до 3,0+0,05, калия гидроксида раствор 30 %. Доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

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

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику глюкозамина на хроматограмме раствора СО глюкозамина гидрохлорида, должна быть не менее 1500 теоретических тарелок.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 м × 4,6 мм, октилсилансиликагель энкепированный для хроматографии (С8), 5 мкм |
| Подвижная фаза (ПФ) | буферный раствор рН 3,0 – ацетонитрил (75 : 25) |
| Температура колонки, °С | 30 |
| Скорость потока, мл/мин | 0,6 |
| Детектор  Длина волны, нм | спектрофотометрический  195 |
| Объем вводимой пробы, мкл | 10 |
| Время хроматографирования, мин | 15 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствора СОглюкозамина гидрохлорида.

Содержание глюкозамина сульфата (С12H28N2O14S) в препарате в процентах (*Х*) от заявленного вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь пика глюкозамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sо* | – | площадь пика глюкозамина на хроматограмме раствора СО глюкозамина гидрохлорида; |
|  | *ао* | – | навеска СО глюкозамина гидрохлорида, мг; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в CO глюкозамина гидрохлорида, %; |
|  | 456,4 | – | молекулярная масса глюкозамина сульфата; |
|  | 431,3 | – | молекулярная масса 2 молекул глюкозамина гидрохлорида; |
|  | *L* | – | заявленное количество глюкозамина сульфата в препарате, мг/мл. |

*Лидокаина гидрохлорид.* Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографией в условиях приготовления растворов и хроматографирования, описанных для количественного определения глюкозамина сульфата.

*Приготовление растворов*

*Раствор стандартного образца (СО) лидокаина гидрохлорида.* Около 12,5 мг (точная навеска) СО лидокаина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10мл воды, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* лидокаина на хроматограмме раствора СО лидокаина гидрохлорида должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика лидокаина на хроматограмме раствора СО лидокаина гидрохлорида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику лидокаина на хроматограмме раствора СО лидокаина гидрохлорида, должна быть не менее 1500 теоретических тарелок.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствора СОлидокаина гидрохлорида.

Содержание лидокаина (С14H23ClN2O) в препарате в процентах от заявленного (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь пика лидокаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sо* | – | площадь пика лидокаина на хроматограмме раствора СО лидокаина гидрохлорида; |
|  | *ао* | – | навеска СО лидокаина гидрохлорида, мг; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в CO лидокаина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество лидокаина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

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