**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацетилцистеин** |  | **ФС.2.1.0061** |
| **Ацетилцистеин** |  |  |
| **Acetylcysteinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0061.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C5H9NO3S | М.м. 163,19 |
| [616-91-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*R*)-2-Ацетамидо-3-сульфанилпропановая кислота.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % ацетилцистеина C5H9NO3S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы со специфическим запахом.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде*.*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия.* ( ОФС Спектрометрия в средней инфракрасной области). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ацетилцистеина.

*2.* *Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 1,0  мл воды, прибавляют 0,1 мл натрия нитропруссида раствора 5 % и 0,1 мл раствора аммиака концентрированного 32 %; должно появиться тёмно-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 104 до 110 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Удельное вращение**. От +21 до +27 в пересчёте на сухое вещество (ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый раствор*. К 1,25 г (точная навеска) субстанции прибавляют 1 мл раствора натрия эдетата 0,01 г/мл и 7,5 мл 1 М раствора натрия гидроксида, перемешивают до растворения и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 7,0 до 25,0 мл.

**рН раствора.** От 2,0 до 2,8 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза (ПФ)* Ацетонитрил—вода 3:97, доводят значение pH фосфорной кислотой до рН 3,0.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 80 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 1,0 мл хлористоводородной кислоты растворе 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор А.* Вмерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг примеси А, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор B.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3 мг примеси В, 5 мг [примеси](https://kd.edqm.eu/KD0967) С и 2,5 мг [примеси D](https://kd.edqm.eu/KD0967), прибавляют 4,0 мл раствора примеси А, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Стандартный раствор C*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг 2-метил-2-тиазолин-4-карбоксилат натрия [15058-19-2], растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствораи доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до метки.

Примечание

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

Примесь B (L-цистеин): (2*R*)-2-амино-3-сульфанилпропановая кислота [52-90-4].

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм силикагель октадецилсилильный, эндкепированная, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика ацетилцистеина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартные растворы A, B и C, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ацетилцистеин – 1 (около 5 мин); примесь А – около 0,48; примесь B – около 0,53; 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновая кислота – около 0,8 примесь C – около 2,1; примесь D – около 2,6.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, C и D используют хроматограмму стандартного раствора В; хроматограмму стандартного раствора С используют для идентификации пика примеси 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновой кислоты.

*Пригодности хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы: *отношение сигнал/шум* *(S/N)* для пика ацетилцистеина должно быть не менее 10.

На хроматорамме стандартного раствора В:

- *разрешение (RS)* между пиками примесей A и B должно быть не менее 1,5;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновая кислоты и ацетилцистеина должно быть не менее 5;

- *фактор асимметрии пика (AS)* ацетилцистеина, должен быть не более 2,2.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 3,4; примесь C – 0,7; примесь D – 0,3.

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь С – не более 0,3 %;

- примесь B – не более 0,2 %;

- примесь D – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

$X= \frac{S\_{i}∙a\_{0}∙10 ∙5∙1∙k}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙50∙100}$ *,*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси, мг; |
|  | $$k$$ | **–** | поправочный коэффициент. |

Не учитывают пик примеси 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновой кислоты, который образуется в результате разложения ацетилцистеинав кислых растворах, таких как раствор хлористоводородной кислоты 1 М и пики, площадь которых менее площади пика ацетилцистеина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (не более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 70 °С в течение 3 ч.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

**Цинк.** Не более 0,001 %. Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют в 0,001 М хлористоводородной кислоте и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Калибровочные растворы.* Готовят разведения с использованием стандартного раствора цинка 5 мг/мл и 0,001 М хлористоводородной кислоты.

|  |  |
| --- | --- |
| *Источник излучения* | Цинковая лампа с полым катодом; |
| *Длина волны* | 213,8 нм; |
| *Атомизация* | Воздушно-ацетиленовое пламя. |

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и калибровочных растворов. Учитывают величину неспецифической абсорбции. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию цинка в субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии c ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,14 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и перемешивают. После охлаждения на ледяной бане прибавляют 10 мл калия йодида раствора 1 М и титруют 0,05 М раствором йода (индикатор – крахмала раствор 1 %).

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,32 мг C5H9NO3S.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Контроль по показателю «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.