**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Глюкозамина сульфат натрия хлорид** |  | **ФС.2.3.0003** |
| **Глюкозамин** |  |  |
| **Glucosamini sulfas natrii chloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (C6H13NO5)2·H2SO4·2NaCl | М.м. 573,31 |
| [216447-62-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бис(2-амино-2-дезокси-β-D-глюкопиранозы) сульфат—хлорид натрия (1:2).

Глюкозамина сульфат натрия хлорид представляет собой субстанцию, производимую из глюкозамина гидрохлорида, выделенного из природных источников или полученного путём ферментации, и натрия сульфата.

Для получения исходного сырья используют животных, у которых отсутствуют опасные для человека заболевания вирусной, бактериальной, микоплазменной и прионной этиологии.

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % глюкозамина сульфата натрия хлорида (C6H13NO5)2·H2SO4·2NaCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне.

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 глюкозамина сульфата натрия хлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3. Качественная реакция.* Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен давать характерные реакции на сульфаты и хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +50,0 до +55,0 в пересчёте на сухое вещество (10 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Оптическое вращение»). Определение проводят через 3 ч после приготовления раствора субстанции.

**Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 1 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 3,0 до 5,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие глюкозамин, его примеси и 2-метилпиразин, используют свежеприготовленными.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 г натрия гептансульфоната, прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной и 4 мл калия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—раствор А 50:1000. Доводят рН раствора фосфорной кислоты концентрированной или калия гидроксида раствором 1 М до 2,60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,4 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 80 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси В и С, в 1,0 мл ПФ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл раствора стандартного образца   
2-метилпиразина и 2,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь А (*N*-ацетилглюкозамин): 2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкопираноза [72-87-7].

Примесь В (фруктозазин): (1*R*,1′*R*,2*S*,2′*S*,3*R*,3′*R*)-1,1′-пиразин-2,5-диилбис(бутан-1,2,3,4-тетраол) [13185-73-4].

Примесь С (дезоксифруктозазин): (1*R*,2*S*,3*R*)-1-{5-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-тригидроксибутил]пиразин-2-ил}бутан-1,2,3,4-тетраол [17460-13-8].

Примесь Е (5-гидроксиметилфурфурол): 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбальдегид [67-47-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика  2-метилпиразина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца   
2-метилпиразина и испытуемый раствор.

*Время удерживания* 2-метилпиразина – около 9 мин.

*Проверка пригодности хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца 2-метилпиразина:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* 2-метилпиразина должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика 2-метилпиразина должно быть не более 3,0 % (6 введений).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика 2-метилпиразина на хроматограмме раствора стандартного образца 2-метилпиразина; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца  2-метилпиразина, мг; |
|  | *Р* | – | содержание 2-метилпиразина в фармакопейном стандартном образце 2-метилпиразина, %; |
|  | *358,42* | – | удвоенная молекулярная масса глюкозамина; |
|  | *573,31* | – | молекулярная масса глюкозамина сульфата натрия хлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,05 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,03 %.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Калий**

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,25 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

В коническую колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мл испытуемого раствора, доводят рН раствора уксусной кислоты раствором 6 М до 3,00, прибавляют 5 капель натрия кобальтинитрита раствора 20 %; не должно наблюдаться образования осадка.

**Мышьяк.** Не более 0,0003 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,1667 г субстанции.

**Сульфатная зола.** Не менее 23,5 % и не более 26,0 %. Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,87 ЕЭ на 1 мг глюкозамина сульфата натрия хлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

\***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 20 мг глюкозамина сульфата натрия хлорида в 0,2 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, прибавляют 40 мл воды, 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя стеклянный индикаторный электрод и хлорсеребряный электрод сравнения с двойным электролитическим мостиком, заполненным насыщенным раствором калия нитрата в качестве электролита (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора натрия гидроксида соответствует 28,665 мг глюкозамина сульфата натрия хлорида (C6H13NO5)2·H2SO4·2NaCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.