**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пеницилламин** |  | **ФС** |
| **Пеницилламин** |  |  |
| **Penicillaminum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (2*S*)-2-Амино-3-метил-3-сульфанилбутановая кислота | |
|  | |
| C5H11NO2S | М.м. 149,21 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % пеницилламина C5H11NO2Sв пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде и мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность.**

*1.* *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика пеницилламина на хроматограмме раствора стандартного образца пеницилламина (раздел «Родственные примеси»).

*2. ТСХ.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 18:18:72

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг пеницилламина в 4 мл воды.

*Раствор стандартного образца пеницилламина*. Около 10 мг стандартного образца пеницилламина растворяют в 4 мл воды.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (5 мкг) и раствора стандартного образца пеницилламина (5 мкг). 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, её вынимают из камеры, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100-105° в течение 5-10 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку обрабатывают парами йода в течение 5-10 мин и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, по положению и интенсивности окраски должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме стандартного раствора.

3. *Качественная реакция.* Растворяют 40 мг субстанции в 4 мл воды и прибавляют 2 мл фосфорновольфрамовой кислоты раствор и через 5 мин; должно появиться голубое окрашивание.

**Удельное вращение**. От -65,0  до -61,0 в пересчете на сухое вещество (5 % раствор субстанции в натрия гидроксида раствора 1 М, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения 6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН**. От 4,5 до 5,5 (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза  (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,1 г натрия эдетата дигидрата и 2,0 г метансульфоновой кислоты, растворяют в 500 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пеницилламина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40 мг стандартного образца пеницилламина растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (1).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20,0 мг стандартного образца примеси А, 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.

*Раствор стандартного образца примеси А (2).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А (1) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца примеси А (1) и доводят объём раствора раствором стандартного образца пеницилламина.

Примечание.

Примесь А (пеницилламина бисульфид): 3,3′-(дисульфанидил)бис[(2*S*)-2-амино-3-метилбутановая]кислота, CAS 20902-45-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, для хроматографии (С8), 10 мкм; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика пеницилламина |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А (2), раствор стандартного образца пеницилламинаи испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Пеницилламин – 1 (около 6 мин), примесь А – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками пеницилламина и примесью А должно быть не менее 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (2) (не более 1,0 %).

**Производные пенициллина**. Не более 0,1%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 60 °С и остаточном давлении 5 мм. рт. ст.

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

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

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 14,92 мг пеницилламина C5H11NO2S.

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте