МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аргинин** |  | **ФС** |
| **Аргинин** |  |  |
| **Argininum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (2*S*)-2-Амино-5-(карбамимидоиламино)пентановая кислота | |
|  | |
| C6H14N4O2 | М.м. 174,20 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % аргинина C6H14N4O2 в пересчете на сухое вещество.

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

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

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца аргинина.

*2. ТСХ*.Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б, по положению и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца аргинина (раздел «Родственные примеси. 1.Аминосоединения»).

*3. Качественная реакция.* Растворяют 25 мг субстанции в 2 мл воды, добавляют 1 мл *α*-нафтола раствора 0,1 % и 2 мл смеси, состоящей из натрия гипохлорита раствора концентрированного и воды (1:1); должно наблюдаться красное окрашивание.

**Удельное вращение.** От +25,5 до +28,5 в пересчёте на сухое вещество (8 % раствор субстанции в хлористоводородной кислоте 25 % ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. От 10,5 до 12,0 (5 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиак раствор концентрированный 25 %—2-пропанол 30:70.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоте разведенной 7,3 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят водой до метки.

*Раствор стандартного образца аргинина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг стандартного образца аргинина, растворяют в хлористоводородной кислоте растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения 1.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения 2.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл раствора сравнения 1 и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца аргинина и 10 мг стандартного образца лизина гидрохлорида, растворяют в хлористоводородной кислоте растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл каждого раствора. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей при температуре 100-105 °С и опрыскивают нингидрина раствором 0,2 %, нагревают в течение 15 мин до температуре 100-105 °С.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, четко видны два пятна и на хроматограмме раствора сравнения 2 четко видно одно пятно.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения 1 (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 2,0 %.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Фосфорной кислоты раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Модифицирующий реактив.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл водорода пероксида и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 2,4 г натрия дигидрофосфата безводного и 1,9 г натрия гексансульфоната в 965 мл воды, доводят рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,30±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 20,0 мг субстанции в смеси 1,0 мл фосфорной кислоты раствора и 9,0 мл ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком до растворения и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг субстанции, прибавляют 10 мл модифицирующего реактива, выдерживают в течение 2 ч при температуре 80 °С, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 2,6 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика *L-*аргинина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединения.* *L*-аргинин – около 7,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси с относительным временем удерживания 0,85 и *L*-аргинина должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* отношений площади пика *L-*аргинина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %).

Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**Аммоний.** Не более 0,02%. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём до метки.

**Железо.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Железо», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием стандартного раствора железо(III)-иона 10 мкг/мл.

Сульфаты. Не более 0,03 %. (ОФС «Сульфаты», метод 1). 0,33 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,1 г субстанции в 10 мл воды.

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

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 10,0 ЕЭ на 1 г аргинина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 45 мг/мл в хлористоводородной кислоты растворе 0,25 М, приготовленной на воде для БЭТ. Коррекцию pH исходного раствора субстанции осуществляют с использованием буферных растворов.

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

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

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до перехода окраски из зеленой в фиолетово-красную (индикатор – 0,2 мл метилового красного смешанного раствора).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 17,42 мг аргинина C6H14N4O2.

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке.

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