**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **L-Лизина ацетат** |  | **ФС** |
| **Лизин** |  |  |
| **L-Lysini acetas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

 (2S)-2,6-диаминогексановой кислоты ацетат (L-лизина моноацетат)



C6H14N2O2 · C2H4O2 М.м. 206,2

Настоящая фармакопейная статья распространяется на фармацевтическую субстанцию L-лизина ацетата.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % L**-**Лизина ацетата C6H14N2O2 • C2H4O2 в пересчете на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, муравьиной кислоте, очень мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность**

***ИК-спектрометрия.*** **Подлинность**

1. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* ИК-спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом (1 мг субстанции смешивают с 200 мг калия бромида), в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца L-лизина ацетата.
2. *Качественная реакция* (ОФС «Общие реакции на подлинность»)*.* К 2 мл 10 % водного раствора субстанции прибавляют 0,2 мл железа(Ш) хлорида раствора 3 %. Должно наблюдаться характерное красно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении разведенных неорганических кислот (ацетаты).

**Удельное вращение.** От + 8,5 до + 10,0 (10 % водный раствор субстанции, высушенной, как указано в разделе «Потеря в массе при высушивании**»)** в пересчете на сухое вещество (ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 10 % должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор субстанции 10 % должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 6,5 до 7,5 (10 % водный раствор субстанции, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в соответствии с ОФС «Тонкослойная хроматография».

Все растворы используют свежеприготовленными, если не указано иначе.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

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

*Испытуемый раствор.* В мерной колбе вместимостью 25 мл растворяют 0,25 г субстанции в воде и доводят водой до метки.

*Раствор стандартного образца L-Лизина ацетата.* В мерной колбе вместимостью 50 мл растворяют 0,25 г стандартного образца L**-**Лизина ацетата в воде и доводят водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворы для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют по 4 мг каждого стандартного образца L-Лизина ацетата и L**-**Аргинина гидрохлорида в 10 мл воды.

*Реактив для детектирования.* Нингидрина раствор 0,2 %.

На линию старта хроматографической пластинки с силикагелем наносят по 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0,25 мкг) раствора стандартного образца L**-**Лизина ацетата и в одну точку по 5 мкл растворов для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат в сушильном шкафу при (100 ± 2) °С в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют вос­ходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 - 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры и сушат при (80 ± 2) °С в течение 30 мин. Затем пластинку опрыскивают реактивом для детектирования и выдерживают при (103 ± 2) °C в течение 10 - 15 мин, после чего сравнивают окраску зон адсорбции испытуемого раствора, раствора стандартного образца L-Лизина ацетата и растворов для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

Хроматографическая система считается пригодной, если при хроматографировании растворов для проверки разделительной способности хроматографической системы на хроматограмме выявляются два четко разделенных пятна.

На хроматограмме испытуе­мого раствора допускается об­наружение четырех дополни­тельных зон адсорбции, не пре­вышающих по величине и ин­тенсивности окраски зону ад­сорбции раствора стандартного образца L- Лизина ацетата.

Любой единичной примеси должно быть не более 0,5 %; суммы примесей - не более 2,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,2 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при (80 ± 2) °С до постоянной массы (ОФС «Потеря в массе при высушивании»., способ 1).

**Аммоний.** Не более 0,02 %.

*Испытуемый раствор.* В круглодонную колбу для дистилляции помещают 0,25 г субстанции, растворяют в 140 мл воды и добавляют 2 г магния оксида. В цилиндр наливают 20 мл борной кислоты раствора 0,5 % и погружают в него конец трубки холодильника. Дистилляцию проводят до получения 60 мл дистиллята. Снимают цилиндр, конец трубки холодильника промывают водой и доводят объем раствора водой до 100 мл.

*Стандартный раствор 0,01 мг/мл аммоний-иона.* В мерной колбе вместимостью 1000 мл растворяют 2,97 г аммония хлорида в воде и доводят водой до метки. Отбирают 10 мл полученного раствора, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят водой до метки.

*Эталонный раствор.* Отбирают 5,0 мл стандартного раствора 0,01 мг/мл аммоний-иона и проводят дистилляцию тем же способом, как для испытуемого препарата.

*Раствор натрия нитропруссида с фенолом.* В мерной колбе вместимостью 500 мл растворяют 5 г фенола и 25 мг натрия нитропруссида в воде, после чего доводят объём раствора водой до метки. Раствор хранят в защищенном от света месте при температуре от 0 до 4 °С.

*Раствор натрия гипохлорита.* Газообразный хлор пропускают через натрия гидроксида раствор 1 М при 0 °С до содержания натрия гипохлорита 5 %. Раствор используют свежеприготовленным.

Определение титра натрия гипохлорита. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 10 мл раствора натрия гипохлорита и доводят водой до метки. Отбирают 10 мл полученного раствора в колбу с притертой пробкой, добавляют 90 мл воды, 2 г калия иодида и 6 мл уксусной кислоты разведенной (1 : 2), плотно закрывают, перемешивают и оставляют на 5 мин в темном месте. Высвободившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор 3 мл раствора крахмала). Аналогично проводят контрольное титрование.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,7221 мг натрия гипохлорита. Содержание натрия гипохлорита в растворе должно быть не менее 4,2 %.

*Раствор натрия гипохлорита - натрия гидроксида.* К раствору натрия гипохлорита, в котором должно содержаться 1,05 г натрия гипохлорита, добавляют 15 г натрия гидроксида и воды до 1000 мл.

*Проведение анализа*

Отбирают по 30 мл испытуемого и эталонного растворов, добавляют по 6 мл раствора натрия нитропруссида с фенолом и перемешивают. Добавляют к каждому образцу по 4 мл раствора натрия гипохлорита - натрия гидроксида и воды до 50 мл, после чего оставляют на 60 мин. Сравнивают окраску полученных растворов на белом фоне.

Интенсивность окраски испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски эталонного раствора.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (в пересчете на сухое вещество) из 1,0 г (точная навеска) субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

**Железо.** Не более 0,001 %. Сульфатная зола из 3,0 г (точная навеска) субстанции должна выдерживать испытание в соответствии с ОФС «Железо» (метод 1).

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции должна выдерживать испытание в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» (метод 1).

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1).

*Испытуемый раствор.* К 0,85 г субстанции добавляют 3 мл хлористо­водородной кислоты разведенной 8,3 % и 30 мл воды, растворяют и доводят объем водой до 50 мл.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в 6 мл азотной кислоты разведенной 10 % и доводят объем водой до метки.

**Аномальная токсичность.**\* Субстанция должна быть нетоксичной. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность».

Тест-доза 25 мг L**-**Лизина ацетата в 0,5 мл натрия хлорида раствора для инъекций 0,9 % (растворяют при нагревании не выше (40 ± 2) 0С). Вводят внутривенно со скоростью 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

*\*Примечание.* Для субстанции, предназначенной для производства стерильных лекарственных форм.

**Бактериальные эндотоксины.\*** Не более 6,0 ЕЭ/г. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины».

*\*Примечание.* Для субстанции, предназначенной для производства стерильных лекарственных форм.

**Микробиологическая чистота.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Проводят методом титриметрии в соответствии с ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах».

Около 110 мг (точная навеска) тщательно растертой субстанции растворяют в 3 мл муравьиной кислоты безводной, добавляют 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски индикатора кристаллического фиолетового от голубой в зеленовато-голубую (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт в аналогичных условиях.

1,0 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 0,0103 г L**-** Лизина ацетата (C8H18N2O4).

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