**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **L-Фенилаланин** |  | **ФС** |
| **Фенилаланин** |  |  |
| **L-Phenylalaninum** |  | **Взамен ВФС 42-595-92** |

|  |
| --- |
|  |

(2S)-2-​амино-​3-​фенилпропановая кислота



C9H11NO2 М.м. 165,2

Настоящая фармакопейная статья распространяется на фармацевтическую субстанцию L-Фенилаланин.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % L-Фенилаланина C9H11NO2 в пересчете на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в муравьиной кислоте, растворим в хлористово­дородной кислоте разведенной 7,3 %, умеренно растворим в воде, практически не рас­творим в спирте 96 %.

**Подлинность**

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* ИК-спектр субстанции, снятый в диске с ка­лия бромидом (тритурация 1,0 – 2,0 мг субстанции с 100 - 200 мг калия бромида, чтобы большинство абсорбционных полос находились в области от 5 до 80 %), в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца L-Фенилаланина.

Удельное вращение. От минус 35,0 до минус 33,5 (2 % водный раствор субстанции, высушенной как указано в разделе «Потеря в массе при высушивании») в пересчете на сухое вещество (ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор, полученный при растворении 0,5 г субстанции в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный при растворении 0,5 г субстанции в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 5,4 до 6,0 (1,0 % водный раствор). Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с 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).* Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 1:1:3.

*Испытуемый раствор.* 1,0 % водный раствор субстанции.

*Раствор стандартного образца L-фенилаланина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг L-Фенилаланина, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл раствора стандартного образца L-Фенилаланина и доводят объем раствора водой до метки.

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

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (50 мкг), раствора стандартного образцаL-фенилаланина (0,25 мкг) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,025 мкг). Пластинку с нане­сенными пробами высушивают на воздухе и помещают в камеру, предварительно насыщенную парами ПФ. 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 нингидрина раствором 0,2 % и выдерживают при (80 ± 2) °C в течение 10 мин, после чего сравнивают окраску зон адсорбции испытуемого раствора, раствора стандартного образца L-фенилаланина и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы обнаруживается чёткая зона адсорбции.

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

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 (103 ± 2) °C 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 испытуемой субстанции, растворяют в небольшом количестве хлористоводородной кислоты разведенной 10 %, добавляют 140 мл воды, одну каплю фенолфталеина раствора 1 % и нейтрализуют магния оксидом до образования светло-красного окрашивания. Затем добавляют 2 г магния оксида и подключают к аппарату для дистилляции. Дистилляцию проводят со скоростью 5 - 7 мл/мин до получения 60 мл дистиллята. Дистиллят собирают в колбу, содержащую 20 мл борной кислоты раствора 0,5 %, в который опущен конец трубки конденсатора. После окончания процесса дистилляции, колбу с дистиллятом отсоединяют, кончик трубки ополаскивают небольшим количеством воды и доводят объем полученного 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 объём раствора 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, перемешивают и оставляют на 60 мин. Сравнивают окраску полученных растворов на белом фоне.

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

Железо. Не более 0,001 %.

*Испытуемый раствор.* В 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % растворяют 0,75 г субстанции, добавляют 1,5 мл гидроксиламина гидрохлорида раствора 20 %, нагревают на водяной бане в течение 10 мин и охлаждают.

*Эталонный раствор 10 мкг/мл железо(Ш)-иона.* К 1,0 мл стандартного раствора 1000 мкг/мл железо(Ш)-иона добавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят раствор в мерной колбе на 100 мл водой до метки. Каждый мл эталонного раствора содержит 10 мкг железо(Ш)-иона.

*Контрольный раствор.* К 0,75 мл эталонного раствора 10 мкг/мл железо(Ш)-иона добавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %, 1,5 мл гидроксиламина гидрохлорида раствора 20 %, после чего раствор нагревают на водяной бане в течение 10 мин и охлаждают. Далее анализ проводят, как описано ниже для испытуемого раствора.

*Проведение анализа*

К испытуемому раствору (6,5 мл) и контрольному раствору добавляют по 2,5 мл фенантролина раствора 0,3 %, перемешивают и доводят водой до 35 мл. Затем добавляют по 10 мл натрия ацетата безводного раствора 20 % и доводят водой до 50 мл. Окраску испытуемого и контрольного растворов сравнивают в отраженном свете на белом фоне.

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

**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.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1).

*Испытуемый раствор.* Растворяют 1,0 г субстанции в воде до получения 40 мл раствора (при нагревании). При необходимости доводят pH раствора от 3,0 до 4,0 хлористоводородной кислотой разведенной 10 % или аммиака раствором 10 %, после чего добавляют 2 мл уксусной кислоты раствора 1 М. Если раствор непрозрачен, его фильтруют и доводят объем раствора водой до 50 мл.

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

Тест-доза 10 мг L-Фенилаланина в 0,5 мл натрия хлорида раствора для инъекций 0,9 % (растворяют при нагревании не выше (40 ± 2) °C). 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 170 мг (точная навеска) высушенного образца субстанции L- Фенилаланина растворяют в 3 мл муравьиной кислоты безводной и добавляют 50 мл уксусной кислоты ледяной. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, определяя конечную точку титрования потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт в аналогичных условиях.

1,0 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,519 мг L- Фенилаланина (C9H11NO2).

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