**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **L-Треонин** |  | **ФС** |
| **Треонин** |  |  |
| **L-Threoninum** |  | **Взамен ВФС 42-593-92**  |

|  |
| --- |
|  |

(2S, 3R)-2-амино-3-гидроксибутановая кислота



C4H9NO3 М.м.119,12

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственную субстанцию L-треонина.

Субстанция должна содержать не менее 98,5 % и не более 101,0 % L-треонина в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в муравьиной кислоте, растворим в воде, практически не рас­творим в спирте 96 %.

**Подлинность**

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

Удельное вращение. Должно со­ставлять от минус 29,0 до минус 26,7 в пересчете на сухое вещество (6,0 % раствор субстанции, высушенной как указано в разделе «Потеря в массе при высушивании»; ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор, полученный при растворении 1,0 г субстанции в 20 мл воды (свобод­ной от углерода диоксида), должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный при испытании «Прозрачность», должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 5,0 до 6,5 (5,0 % раствор субстанции). Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

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

Испытуемый раствор. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 2 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца L-треонина.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца L-треонина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 2 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 2 М до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца L-треонина, около 15 мг (точная навеска) стандартного образца L-лейцина, около 15 мг (точная навеска) стандартного образца L-цистина и около 15 мг (точная навеска) стандартного образца L-аргинина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 2 М, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Пластинка\* Подвижная фаза (ПФ)Объем пробыРеактив для детектирования | ТСХ пластинка со слоем силикагеляУксусная кислота ледяная**–**вода**–**бутанол 1:1:35 мкл Нингидрина раствор в ацетоне. |

*Пригодность хроматографической системы*

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы четко видны четыре пятна.

На линию старта хроматографической пластинки с силикагелем наносят 5 мкл испытуемого раствора, 5 мкл раствора стандартного образца L-треонина и 5 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нане­сенными пробами высушивают на воздухе, затем помещают в камеру с ПФ и хроматографируют вос­ходящим способом. Когда фронт растворителя пройдет от линии старта около 80 - 90 % длины пластинки, ее вынимают из камеры и сушат при (80 ± 2) °С в течение 30 - 40 мин. Затем пластинку опрыскивают реактивом для детектирования и выдерживают при (103 ± 2) °С в течение 15 мин, после чего сравнивают при дневном свете окраску пятен испытуемого и стандартного растворов.

Любое дополнительное пятно на хроматограмме испытуемого раствора не должно превышать по интенсивности окраски пятно на хроматограмме раствора стандартного образца L-треонина. Допускается наличие пятна на линии старта испытуемого образца.

*Допустимое содержание примесей в субстанции* вычисляют в соответствии с требованиями ОФС «Хроматография».

Единичной примеси – не более 0,1 %;

Сумма примесей – не более 0,5 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,2 %. Около 2,0 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 % (2,0 % раствор субстанции, ОФС «Аммоний»).

Железо. Не более 0,003 %. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции должна выдерживать испытание на железо в соответствии с ОФС «Железо» (метод 1).

Сульфаты. Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,67 г субстанции, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

Хлориды. Не более 0,02 % (1,0 % раствор субстанции, ОФС «Хлориды»).

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

Тяжелые металлы. Не более 0,0015 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,67 г субстанции, растворяют в воде (если навеска полностью не растворяется, допускается нагрев до (40 ± 2) 0С с последующим охлаждением до (20 ± 2) °С), после чего доводят объем раствора водой до метки.

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

Тест-доза 25 мг L-треонина 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. Испытание 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.** Определение проводят методом титриметрии в соответствии с ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах».

Около 110 мг (точная навеска) субстанции, высушенной как указано в разделе «Потеря в массе при высушивании», растворяют в 3 мл муравьиной кислоты безводной и добавляют 50 мл уксусной кислоты ледяной. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт в аналогичных условиях.

1,0 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 11,91 мг L- треонина (C4H9NO3).

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