**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оротат магния дигидрат** |  | **ФС** |
| **Оротовая кислота** |  |  |
| **Magnesii orotas dihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

2,6-Диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилата магния (2:1) дигидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C10H6MgN4O8·2H2O | М.м.370,51 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % оротата магния дигидрата C10H6MgN4O8·2H2O в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Мало (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в метаноле и 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 650 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра оротата магния дигидрата (Приложение 1).

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельный показатель поглощения.** От 298 до 318 (в максимуме поглощения) при длине волны 285 нм (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) субстанции и 40 мг натрия эдетата, растворяют в аммиака растворе разведенном 3,4 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора аммиака раствором разведенным 3,4 % до метки.

**Кислотность или щёлочность.** Встряхивают 0,5 г субстанции с 10 мл воды в течение 5 мин и фильтруют. К полученному раствору прибавляют 0,15 мл метилового красного раствора 0,05 % и 0,25 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор должен стать красным. Прибавляют 0,50 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; раствор должен стать желтым.

**Аминокислоты.** Встряхивают 1,0 г субстанции с 10 мл нингидрина раствора 0,25 % и фильтруют. Доводят рН полученного фильтрата натрия гидроксида раствором 0,1 М до 6,0±0,5 и кипятят на водяной бане в течение 10 мин; не должно появляться сине-фиолетового окрашивание.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В 1 л воды растворяют 0,8 мл фосфорной кислоты концентрированной.

*Испытуемый раствор.* Около 0,5 г (точная навеска) субстанции взбалтывают в течение 1 ч с 8 мл ПФ, фильтруют в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор цианометилмочевины (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) цианометилмочевины, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор цианометилмочевины (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора цианометилмочевины (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора сравнения и доводят объем раствора до метки раствором цианометилмочевины (А).

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Цианометилмочевина: (цианометил)мочевина, CAS 5962-07-2.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика оротовой кислоты. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор цианометилмочевины (Б), раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Оротовая кислота –1 (около 5 мин), цианометилмочевина – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками цианометилмочевины и оротовой кислоты должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора цианометилмочевины (Б):

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*)*,* рассчитанная по пику цианометилмочевины, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика цианометилмочевины должно составлять не более 5,0 % (6 определений);

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) цианометилмочевины должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

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

Содержание цианометилмочевины в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}·25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика цианометилмочевины на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цианометилмочевины на хроматограмме раствора цианометилмочевины (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска цианометилмочевины, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в цианометилмочевине, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика оротовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей*:

- цианометилмочевина – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,01 %).

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

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 2).

*Растворитель.* Хлористоводородная кислота разведенная 7,3 %—вода 1:2.

К 15 мл растворителя прибавляют 3,0 г субстанции, перемешивают и нагревают при температуре 50 °С в течение 15 мин, поддерживая перемешивание. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтруют через бумажный фильтр, промывают фильтр растворителем и доводят объем фильтрата растворителем до 30 мл (раствор А). Разводят 7,5 мл раствора А водой до 15 мл.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). К 10 мл раствора А (раздел «Сульфаты») прибавляют аммиака раствор 3,4 % до получения рН раствора 3,5±0,5и доводят объем раствора водой до 20 мл. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

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

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

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 300 мл горячей воды и далее поступают, как указано в ОФС «Комплексонометрическое титрование» (магний). В качестве титранта используют 0,1 М раствор натрия эдетата.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 37,05 мг магния оротата дигидрата C10H6MgN4O8·2H2O.

**Хранение.** В защищенном от света месте.