МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оротат магния, таблетки** |  | **ФС** |
| **Оротовая кислота, таблетки** |  |  |
| **Magnesii orotati tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат магния оротат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества оротата магния дигидрата C10H6MgN4O8·2H2O.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца магния оротата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 40 мг оротата магния дигидрата, прибавляют 2 мл воды, взбалтывают и фильтруют. Полученный фильтрат должен давать характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество оротата магния дигидрата, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный фильтрат разводят средой растворения до получения раствора с концентрацией оротата магния дигидрата около 0,05 мг/мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца оротата магния дигидрата.

Количество оротата магния дигидрата, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙1∙F∙P}{S\_{0}∙20∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙4,5}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика оротовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика оротовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца оротата магния дигидрата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца оротата магния дигидрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание оротата магния дигидрата в стандартном образце оротата магния дигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество оротата магния дигидрата в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) оротата магния дигидрата C10H6MgN4O8·2H2O.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Испытуемый раствор.* К точной навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 0,5 г оротата магния дигидрата, прибавляют 8 мл ПФ, перемешивают в течение 1 ч, 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, совместимый с водной подвижной фазой, 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 препарате процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика цианометилмочевины на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цианометилмочевины на хроматограмме раствора цианометилмочевины (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска цианометилмочевины, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в цианометилмочевине, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество оротата магния дигидрата в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в препарате 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 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг оротата магния дигидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 40 мин при температуре 50 °С, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца оротата магния дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца оротата магния дигидрата, растворяют в 15 мл ПФ, обрабатывая ультразвуком при температуре 50 °С, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца оротата магния дигидрата и испытуемый раствор.

Содержание оротата магния дигидрата C10H6MgN4O8·2H2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙10∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙1∙10·L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}·L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика оротовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика оротовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца оротата магния дигидрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца оротата магния дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание оротата магния дигидрата в стандартном образце оротата магния дигидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество оротата магния дигидрата в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».