МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оротат калия, таблетки** |  | **ФС** |
| **Оротовая кислота, таблетки** |  |  |
| **Kalii orotatis tabulettae** |  | **Взамен ФС 42-938-98, ФС 42-2270-90** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества оротата калия C5H3KN2O4.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца калия оротата в области от 240 до 350 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 67 мг оротата калия, помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,3 мл водорода пероксида, 0,3 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и выпаривают досуха на водяной бане. Тёплый остаток смачивают 2 каплями аммиака раствора и нагревают; должно появиться фиолетово-красное окрашивание.

*3. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 67 мг оротата калия, озоляют в фарфоровом тигле. К остатку прибавляют 3 мл воды и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию Б на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество оротата калия, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят натрия гидроксида раствором 0,1 М до ожидаемой концентрации оротата калия около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца оротата калия.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца оротата калия, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки. Срок годности раствора – 1 сут.

*Раствор сравнения.* Натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца оротата калия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество оротата калия C5H3KN2O4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P·500·2}{A\_{0}∙L·50·100}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{A\_{0}∙L·5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца оротата калия |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца оротата калия, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание оротата калия в стандартном образце оротата калия, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество оротата калия в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества оротата калия C5H3KN2O4.

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

*Буферный раствор.* Доводят рН калия дигидрофосфата раствора 0,02 М фосфорной кислотой разведённой 10 % до 4,00±0,05. Раствор используют свежеприготовленным.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 10:490.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,1 г калия оротата, прибавляют 50 мл ПФ и выдерживают на ультразвуковой бане при интенсивном встряхивании в течение 2 ч. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг диоксометилтетрагидропиримидина (CAS 626-48-2), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика оротовой кислоты. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Оротовая кислота – 1 (около 3,5 мин); диоксометилтетрагидропиримидин – около 2,6.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками оротовой кислоты и диоксометилтетрагидропиримидина должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

*-* *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* оротовой кислоты должен быть не более 2,0;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика оротовой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику оротовой кислоты, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г оротата калия, прибавляют 150 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, взбалтывают в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца оротата калия.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца оротата калия, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки. Срок годности раствора – 1 сут.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца оротата калия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Содержание оротата калия C5H3KN2O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·200·100·2}{A\_{0}∙a\_{1}∙L·50·100·2}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·4}{A\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца оротата калия; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца оротата калия, мг; |
|  | *P* | − | содержание оротата калия в стандартном образце оротата калия, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество оротата калия в одной таблетке, мг. |

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