МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Орнитина аспартат, гранулы для приготовления раствора для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Орнитин, гранулы для приготовления раствора для приёма внутрь** |  |  |
| **Ornithini aspartatis granula pro solutione perorali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат орнитина аспартат, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Гранулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества орнитина аспартата C5H12N2O2⋅C4H7NO4.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Гранулы».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать времени удерживания пиков L-аспарагиновой кислоты и L-орнитинана хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Размер гранул.** В соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

**Время растворения.** Не более 5 мин. Испытание проводят в условиях, приведенных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого упаковки.

**рН.** От 3,5 до 4,5 (раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводится методом ВЭЖХ с системой постколоночной дериватизации (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Натрия октансульфоната раствор 5 мМ.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,08 г натрия октансульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Натрия октансульфоната раствор 10 мМ.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,16 г натрия октансульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Хлорная кислота—натрия октансульфоната раствор 5 мМ 1,6:1000.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Хлорная кислота—ацетонитрил—натрия октансульфоната раствор 10 мМ 1,6:500:500.

*Раствор фталевого альдегида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 г фталевого альдегида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор натрия тетрабората.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 25,0 г натрия тетрабората, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Постколоночный реактив.* 3-Меркаптопропионовая кислота—раствор фталевого альдегида—раствор натрия тетрабората 2:25:1000.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 0,15 г орнитина аспартата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца L-аспарагиновой кислоты.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца L-аспарагиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца L-орнитина гидрохлорида.* Около 19 мг (точная навеска) стандартного образца L-орнитина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор (3S)-3-аминопиперидин-2-она гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) (3*S*)-3-аминопиперидин-2-она гидрохлорида (CAS 42538-31-8), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца L-аспарагиновой кислоты и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 1,0 мл раствора (3*S*)-3-аминопиперидин-2-она гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 7,5 мг стандартного образца L-орнитина гидрохлорида, 7,5 мг стандартного образца L-аспарагиновой кислоты, растворяют в растворителе, прибавляют 1,0 мл раствора (3*S*)-3-аминопиперидин-2-она гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца L-орнитина гидрохлорида, 1,0 мл раствора стандартного образца L-аспарагиновой кислоты и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 3: (3*S*)-3-аминопиперидин-2-он, CAS 34294-79-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 336 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл.  |

*Режим**хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 4 | 100 | 0 |
| 4 – 20 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 20 – 30 | 50 → 0 | 50 → 100 |
| 30 – 31 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 31– 45 | 100 | 0 |

*Условия постколоночной дериватизации*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Оборудование |  | 150 см × 0,5 мм, стальной капилляр; |
| Температура реактора |  | 80 °С; |
| Скорость потока постколоночного реактива |  | 0,6 мл/мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* L-орнитин – 1 (около 14 мин); L-аспарагиновая кислота – около 0,2; примесь 3 – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками L-аспарагиновой кислоты и примеси 3 должно быть не менее 5,0;

– *разрешение (RS)* между пиками примеси 3 и L-орнитина должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

− *фактор асимметрии пика (AS)* L-аспарагиновой кислоты и примеси 3 должен быть от 0,8 до 2,0.

− *относительное стандартное отклонение* площади пика L-аспарагиновой кислоты и примеси 3 должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

Содержание примеси 3 в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙114,15}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙10∙150,61}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙114,15}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙150,61}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси 3 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси 3 на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | *–* | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска (3*S*)-3-аминопиперидин-2-она гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание (3*S*)-3-аминопиперидин-2-она гидрохлорида в (3*S*)-3-аминопиперидин-2-оне гидрохлориде, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одного пакетика, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество орнитина аспартата в одном пакетике, г;  |
|  | *114,15* | **–** | молекулярная масса примеси 3; |
|  | *150,61* | **–** | молекулярная масса (3*S*)-3-аминопиперидин-2-она гидрохлорида. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика L-аспарагиновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | *–* | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца L-аспарагиновой кислоты, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание L-аспарагиновой кислоты в стандартном образце L-аспарагиновой кислоты, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одного пакетика, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество орнитина аспартата в одном пакетике, г.  |

*Допустимое содержание примесей:*

− примесь 3 - не более 0,50 %;

− единичная неидентифицированная примесь - не более 0,10 %;

− сумма неидентифицированных примесей - не более 0,25 %.

Не учитывают пики примесей с относительным временем удерживания около 1,05 и около 1,4 и пики менее 0,05 %.

**Вода.** Не более 2,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования.** 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца L-орнитина гидрохлорида, 1,0 мл раствора стандартного образца L-аспарагиновой кислоты и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Режим**хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 4 | 100 | 0 |
| 4 – 8 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 8 – 11 | 50 | 50 |
| 11 – 12 | 50 → 100 | 50 → 0 |
| 12 – 25 | 100 | 0 |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

− *фактор асимметрии пика (AS)* L-аспарагиновой кислоты и L-орнитина должен быть от 0,8 до 2,0.

− *относительное стандартное отклонение* площади пика L-аспарагиновой кислоты и L-орнитина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание L-аспарагиновой кислоты в препарате в процентах (*Х1*) вычисляют по формуле:

$$X\_{1}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика L-аспарагиновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика L-аспарагиновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | *–* | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца L-аспарагиновой кислоты, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание L-аспарагиновой кислоты в стандартном образце L-аспарагиновой кислоты, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одного пакетика, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество орнитина аспартата в одном пакетике, г.  |

Содержание L-орнитина в препарате в процентах (*Х2*) вычисляют по формуле:

$$X\_{2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙2∙132,16}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙20∙168,62}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙132,16}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2∙168,62}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика L-орнитина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика L-орнитина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | *–* | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца L-орнитина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание L-орнитина гидрохлорида в стандартном образце L-орнитина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одного пакетика, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество орнитина аспартата в одном пакетике, г.  |
|  | *132,16* | **–** | молекулярная масса L-орнитина; |
|  | *168,62* | **–** | молекулярная масса L-орнитина гидрохлорида. |

Вычисляют содержание орнитина аспартата C5H12N2O2⋅C4H7NO4 в препарате в процентах (*Х1*+*X2*).

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