**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Орнитина аспартат** |  | **ФС** |
| **Орнитин** |  |  |
| **Ornithini aspartas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| (2*S*)-2,5-Диаминопентановой кислоты (2*S*)-2-аминобутандиоат |
|  |
| C5H12N2O2⋅C4H7NO4 | М.м. 265,26  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % орнитина аспартата C5H12N2O2⋅C4H7NO4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

**Подлинность.***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 спектру стандартного образца орнитина аспартата.

**Удельное вращение.** От +26,5 до +29,0 в пересчете на сухое вещество (8 % раствор субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 6 М, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 2,5 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 6,0 до 7,0 (2,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,8 г калия дигидрофосфата и 0,5 г натрия гептансульфоната, растворяют в воде, доводят значение рН до 3,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси 3.* Около 33 мг (точная навеска) примеси 3 гидрохлорида (CAS 42538-31-8) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор А.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца L-аспарагиновой кислоты и около 10 мг (точная навеска) примеси 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора примеси 3 и 2,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг стандартного образца L-аспарагиновой кислоты, растворяют в ПФ, прибавляют 1,0 мл стандартного раствора А, 1,0 мл раствора примеси 3 и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора примеси 3 и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 5,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1: (*Z*)-бут-2-ендиовая кислота, CAS 110-16-7.

Примесь 2: (*E*)-бут-2-ендиовая кислота , CAS [110-17-8](https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/110-17-8).

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 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, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
|  |  |
| Время хроматографирования | 50 мин.  |

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

*Относительное время удерживания соединений.* L-орнитин – 1 (около 9 мин); L-аспарагиновая кислота – около 0,3; примесь 1 – около 0,39; примесь 2 – около 0,54; примесь 3 – около 2,12.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика L-аспарагиновой кислоты, примеси 2 и примеси 3 должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками L-аспарагиновой кислоты и примеси 2 должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

- *фактор асимметрии пика (AS)* L-аспарагиновой кислоты, примеси 2 и примеси 3 должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика L-аспарагиновой кислоты, примеси 2 и примеси 3 должно быть не более 10,0 % (6 введений).

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси 3 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси 3 на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | **–** | навеска примеси 3 гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси 3 гидрохлорида в примеси 3 гидрохлорида, %;  |
|  | *114,15* | − | молекулярная масса примеси 3;  |
|  | *150,61* | − | молекулярная масса примеси 3 гидрохлорида.  |

Суммарное содержание примеси 1 и примеси 2 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙5∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙200}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | сумма площадей пиков примеси 1 и примеси 2 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси 2 на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | **–** | навеска примеси 2, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси 2 в примеси 2, %.  |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙5∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙200}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика L-аспарагиновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца L-аспарагиновой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание L-аспарагиновой кислоты в стандартном образце L-аспарагиновой кислоты, %.  |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 3 − не более 0,50 %;

- сумма примеси 1 и примеси 2 − не более 0,10 %;

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

- сумма примесей − не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 4,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105±2 °С в течение 4 ч.

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

**Железо.** Не более 0,001 % (3 % раствор субстанции, ОФС «Железо», метод 3).

**Мышьяк.** Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (5 % раствор субстанции, ОФС «Сульфаты», метод 1).

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 % (10 % раствор субстанции, ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1).

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 40 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно со скоростью 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**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 2,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца L-аспарагиновой кислоты и около 32 мг (точная навеска) стандартного образца L-орнитина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 30 мин.  |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии пика (AS)* L-орнитина должен быть не более 3;

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

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

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

$$X\_{1}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙2∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца L-аспарагиновой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание L-аспарагиновой кислоты в стандартном образце L-аспарагиновой кислоты, %. |

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

$$X\_{1}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙10∙132,16}{S\_{0}∙a\_{1}∙2∙50∙168,62}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙132,16}{S\_{0}∙a\_{1}∙168,62}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика L-орнитина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика L-орнитина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца L-орнитина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание L-орнитина гидрохлорида в стандартном образце L-орнитина гидрохлорида, %;  |
|  | *132,16* | − | молекулярная масса L-орнитина;  |
|  | *168,62* | − | молекулярная масса L-орнитина гидрохлорида. |

Содержание орнитина аспартата C5H12N2O2⋅C4H7NO4 в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{(X\_{1}+X\_{2})∙100}{(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Х1* | − | содержание L-аспарагиновой кислоты в субстанции, %; |
|  | *Х*2 | − | содержание L-орнитина в субстанции, %; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %.  |

Соотношение *X1*/*X2*должно быть не менее 0,95 и не более 1,05.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.