**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Кальция пантотенат ФС**

**Кальция пантотенат**

**Calcii pantothenas Вводится впервые**

|  |
| --- |
| 3-[(2R)-2,4-Дигидрокси-3,3-диметилбутанамидо]пропионат кальция (2:1) |
|  |
| C18H32CaN2O10 | М.м. 476,5 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % кальция пантотената C18H32CaN2O10 в пересчёте на сухое вещество.

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

\*Гигроскопичен.

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

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кальция пантотената.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания пика кальция пантотената на хроматограмме раствора стандартного образца кальция пантотената (раздел «Родственные примеси»).

*3.* *Качественная реакция.* К 1 мл раствора, полученному в испытании «Прозрачность раствора»,прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и 0,1 мл меди(II) сульфата раствора 12,5 %, должно появиться синее окрашивание.

*4.* *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение**.От + 25,5 до + 27,5 в пересчете на сухое вещество (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 г субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**рН.** От 6,8 до 8,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***Примесь А и примеси аминокарбоновых кислот.*** Не более 0,5 %. Определение проводят методом титриметрии.

 Около 8 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 25 мл формальдегида раствора 35 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 8,91 мг C3H7NO2.

 Примечание

Примесь А (β-аланин): 3-аминопропановая кислота, CAS 107-95-9.

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,56 г натрия дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,5±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза*. Ацетонитрил—буферный раствор 1:99.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,6 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кальция пантотената.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20,0 мг стандартного образца кальция пантотената, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца пантолактона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 3 мг (точная навеска) стандартного образца пантолактона (примесь С), растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца кальция пантотената и 1,0 мл раствора стандартного образца пантолактона и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для идентификации пиков примесей.* Растворяют 3 мг стандартного образца пантотената для идентификации пиков (содержит примеси B, E и H) в 0,5 мл воды.

 Примечание

 Примесь B (пантоевая кислота): (2*R*)-2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутановая кислота, CAS 1112-33-0.

 Примесь C (пантолактон): (3*R*)-3-гидрокси-4,4-диметилдигидрофуран-2(3*H*)-он, CAS 79-50-5.

 Примесь E (β-аланилпантотенамид): 3-{3-[(2R)-2,4-дигидрокси-3,3- диметилбутанамидо]пропанамидо}пропановая кислота, CAS 897045-90-8.

 Примесь H: 3-[(5*Ξ*)-5-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-4-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пропановая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (C18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика кальция пантотената. |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков примесей, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца пантолактона, раствор сравнения, раствор стандартного образца кальция пантотената, испытуемый раствор А и испытуемый раствор Б.

 *Идентификация примесей*. Хроматограмма раствора стандартного образца пантолактона используется для идентификации пика примеси С. Для идентификации пиков примесей B, E и H используются хроматограммы раствора для идентификации пиков примесей и прилагаемая к стандартному образцу пантотената для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений.* Кальция пантотенат – 1 (около 4 мин); примесь B – около 0,5; примесь C – около 0,8; примесь E – около 1,7; примесь H – около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси C и кальция пантотената должно быть не менее 3,0.

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси C должно быть не менее 10.

Содержание каждой из примесей B и C в субстанции в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей B и C на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора стандартного образца пантолактона; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца пантолактона, мг; |
|  | *P* | − | содержание пантолактона в стандартном образце пантолактона, %. |

Содержание каждой из примесей E, H и любой другой примеси в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙Р∙100}{S\_{0}∙a ∙100∙10∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙Р}{S\_{0}∙a ∙10∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей E, H и любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца кальция пантотената , мг; |
|  | *P* | − | содержание кальция пантотената в стандартном образце кальция пантотената, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

 – примесь B – не более 0,8 %;

 – примесь С – не более 0,5 %;

 – примесь E – не более 0,25 %;

– примесь H – не более 0,15 %;

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

 – сумма примесей – не более 1,5 %.

 Не учитывают пик примеси A, элюируемый до 1 мин, и пики примесей, содержание которых (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). В 10 мл воды растворяют 0,1 г субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). В 50 мл воды растворяют 2,5 г субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Около 0,18 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 23,83 мг кальция пантотената C18H32CaN2O10.

**Хранение**. В герметичной упаковке.

\*Приводится для информации.