МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кальция гопантенат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Гопантеновая кислота, таблетки** |  |  |
| **Calcii hopantenatis tabulettae** |  | **Взамен ВФС 42-3324-99, ФС 42-2480-00** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества кальция гопантената C20H36CaN2O10.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 80 мг кальция гопантената, кипятят с 5 мл натрия гидроксида раствора 1 М в течение 1 мин. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и 5 капель железа(III) хлорида раствора 5 %; должно появиться интенсивно-жёлтое окрашивание.

*3. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,2 г кальция гопантената, взбалтывают с 5 мл воды и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию А на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

*Условия испытания*

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

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации кальция гопантената около 0,5 мг/мл.

Количество кальция гопантената C20H36CaN2O10, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика гопантеновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика гопантеновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца кальция гопантената; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кальция гопантената, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание кальция гопантената в стандартном образце кальция гопантената, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество кальция гопантената в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества кальция гопантената C20H36CaN2O10.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 5 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,70±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 112:1000.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 1 г кальция гопантената, прибавляют 150 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 10 мин при 4000 об/мин и фильтруют.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 65 мг (точная навеска) стандартного образца *гамма*-аминомасляной кислоты (*гамма*-аминомасляная кислота, CAS 56-12-2) и около 40 мг (точная навеска) стандартного образца D-(-)-пантолактона (CAS 599-04-2), растворяют в 75 мл воды, выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора стандартным раствором А до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин.  |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Гопантеновая кислота – 1 (около 32 мин); *гамма*-аминомасляная кислота – около 0,11; D-(-)-пантолактон – около 0,35.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками *гамма*-аминомасляной кислоты и
D-(-)-пантолактона должно быть не менее 12,0;

- *разрешение (RS)* между пиками D-(-)-пантолактона и гопантеновой кислоты должно быть не менее 12,0.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

- *фактор асимметрии пика (AS)* *гамма*-аминомасляной кислоты должен быть не более 2,5;

- *фактор асимметрии пика (AS)* D-(-)-пантолактона должен быть не более 2,5;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика D-(-)-пантолактона должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику *гамма*-аминомасляной кислоты, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику D-(-)-пантолактона, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание *гамма*-аминомасляной кислоты или D-(-)-пантолактона в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика *гамма*-аминомасляной кислоты или D-(-)-пантолактона на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика *гамма*-аминомасляной кислоты или D-(-)-пантолактона на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца *гамма*-аминомасляной кислоты или D-(-)-пантолактона, мг; |
|  | *P* | − | содержание *гамма*-аминомасляной кислоты или D-(-)-пантолактона в стандартном образце *гамма*-аминомасляной кислоты или D-(-)-пантолактона соответственно, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество кальция гопантената в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- D-(-)-пантолактон – не более 0,8 %;

- *гамма*-аминомасляная кислота – не более 1,3 %.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 5 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,70±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* 2-Пропанол—буферный раствор 50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг кальция гопантената, прибавляют 80 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца кальция гопантената.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца кальция гопантената, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °C; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца кальция гопантената и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца кальция гопантената:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика гопантеновой кислоты должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гопантеновой кислоты, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание кальция гопантената C20H36CaN2O10 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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