МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кальция D,L-гопантенат** |  | **ФС** |
| **Гопантеновая кислота [D,L]** |  |  |
| **Calcii D,L-hopantenas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-[(2*RS*)-2,4-Дигидрокси-3,3-диметилбутанамидо]бутаноат кальция (2:1) |
|  |
| C20H36CaN2O10 | М.м. 504,6  |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % кальция D,L-гопантената C20H36CaN2O10 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белого или белого с желтоватым оттенком цвета мелкокристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 % и хлороформе.

**Подлинность**

*1. Качественная реакция.* В 5 мл натрия гидроксида раствора 1 М растворяют 50 мг субстанции и кипятят 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 3 %; должно появиться интенсивно-жёлтое окрашивание.

*2. Качественная реакция.* Раствор 0,25 г субстанции в 5 мл воды должен давать характерную реакцию А на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От –0,5 до +0,5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 7,0 до 9,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**D,L-Пантолактон.** Не более 0,8 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Буферный раствор.* В мерный стакан вместимостью 1000 мл помещают 3,75 г калия хлорида, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 8,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и при необходимости доводят рН раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до 1,1±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём водой до метки.

*Раствор гидроксиламина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,88 г гидроксиламина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор сразу же смешивают с натрия гидроксида раствором 1 М в соотношении 2:3 и охлаждают в холодильнике в течение 1 ч. Раствор используют свежеприготовленным и охлаждённым.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 0,35 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 5,0 мл воды, прибавляют 3,0 мл раствора гидроксиламинагидрохлорида, осторожно перемешивают, выдерживают ровно 2 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца D,L-пантолактона (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 0,16 г (точная навеска) стандартного образца D,L-пантолактона (CAS 79-50-5), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца D,L-пантолактона (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца D,L-пантолактона (А) и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,5 мл полученного раствора, прибавляют 1,5 мл воды и 3,0 мл раствора гидроксиламина гидрохлорида, осторожно перемешивают, выдерживают ровно 2 мин параллельно с испытуемым раствором и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

По 5,0 мл испытуемого раствора и раствора стандартного образца D,L-пантолактона (Б) помещают в стеклянные пробирки, прибавляют по 5,0 мл железа(III) хлорида раствора 3 % и интенсивно перемешивают в течение 2 мин. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца D,L-пантолактона (Б) на спектрофотометре при длине волны 507 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения раствор, состоящий из 5 мл железа(III) хлорида раствора 3 % и 5 мл буферного раствора.

Содержание D,L-пантолактонав пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙25·5·3,5·100}{A\_{0}∙a\_{1}∙20·50·25·(100-W)}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙1,75}{A\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца D,L-пантолактона (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца D,L-пантолактона, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание D,L-пантолактонав стандартном образце D,L-пантолактона, %. |

**Гамма-аминомасляная кислота.** Не более 1,3 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор формальдегида.* В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл формалина технического, прибавляют 40 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и 10 мл уксусной кислоты ледяной.

*Натрия тетрабората раствор 1 %.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 г натрия тетрабората, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Натрия нафтохинонсульфоната раствор 0,5 %.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г натрия нафтохинонсульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 0,35 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 20 мл воды, встряхивают до полного растворения и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца гамма-аминомасляной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца *гамма*-аминомасляной кислоты (CAS 56-12-2), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

В конические колбы вместимостью 25 мл помещают по 1,0 мл испытуемого раствора и раствора стандартного образца *гамма-*аминомасляной кислоты. В каждую колбу прибавляют по 1 мл натрия тетрабората раствора 1 %, по 1 мл натрия нафтохинонсульфоната раствора 0,5 % и выдерживают на кипящей водяной бане в течение 10 мин. Колбы охлаждают до комнатной температуры. В каждую колбу прибавляют по 1 мл раствора формальдегида, по 1 мл натрия тиосульфата раствора 0,1 М и выдерживают в течение 10 мин. Полученные растворы количественно с помощью спирта 96 % переносят в мерные колбы вместимостью 25 мл и доводят объёмы растворов спиртом 96 % до метки. Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 465 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание *гамма*-аминомасляной кислоты в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙25·100}{A\_{0}∙a\_{1}∙250·(100-W)}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙10}{A\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца гамма-аминомасляной кислоты; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца *гамма*-аминомасляной кислоты, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание *гамма*-аминомасляной кислоты в стандартном образце *гамма*-аминомасляной кислоты, %. |

**Вода.** Не более 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Растворяют 0,25 г субстанции в 10 мл воды.

**Хлориды.** Не более 0,04 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 50 мг субстанции в 10 мл воды.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1). Растворяют 1 г субстанции в 10 мл воды.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «D,L-Пантолактон» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,7 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл испытуемого раствора А, прибавляют 5,0 мл воды, 10,0 мл серной кислоты раствора 0,5 М, кипятят на водяной бане в течение 1,5 ч, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора гидроксиламина гидрохлорида, осторожно перемешивают, настаивают в течение 2 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора гидроксиламина гидрохлорида, осторожно перемешивают, настаивают в течение 2 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца D,L-пантолактона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца D,L-пантолактона (А) (раздел «D,L-Пантолактон») и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора гидроксиламина гидрохлорида, осторожно перемешивают, настаивают в течение 2 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

В отдельные конические колбы вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора Б, раствора сравнения и раствора стандартного образца D,L-пантолактона, прибавляют по 1,0 мл железа(III) хлорида раствора 3 % и перемешивают в течение 2 мин. Растворы используют свежеприготовленными.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора Б и раствора стандартного образца D,L-пантолактона относительно раствора сравнения на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 502 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание кальция D,L-гопантената C20H36CaN2O10 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·50·25∙10∙1∙100∙1,94}{A\_{0}∙a\_{1}∙20·1·10∙50∙25∙(100-W)}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙485}{A\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца D,L-пантолактона; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца D,L-пантолактона, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание D,L-пантолактонав стандартном образце D,L-пантолактона, %; |
|  | *1,94* | − | коэффициент пересчёта D,L-пантолактона в кальция D,L-гопантенат. |

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