МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетакаротен** |  | **ФС** |
| **Бетакаротен** |  |  |
| **Betacarotenum** |  | **Взамен ФС 42-3867-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (1*E*,3*E*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*E*,17*E*)-3,7,12,16-Тетраметил-1,18-бис(2,6,6-триметил-1-циклогексенил)октадека-1,3,5,7,9,11,13,15,17-нонаен | |
|  | |
| C40H56 | М.м.536,9 |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % бетакаротена C40H56 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Красно-фиолетовые или коричневато-красные с металлическим блеском кристаллы.

\*Чувствителен к действию воздуха, света и нагреванию, особенно в растворе.

**Растворимость.** Умеренно растворим в хлороформе и циклогексане, практически нерастворим в спирте 96 % и воде.

**Подлинность**

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

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора должен иметь максимум при 455 нм и плечо около 427 нм Отношение оптических плотностей А455/А483 должно составлять от 1,14 до 1,18.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в тетрагидрофуране и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тетрагидрофураном до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора циклогексаном до метки. Раствор используют сразу после приготовления.

**Температура плавления.** От 176 до 182 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Растворитель.* Тетрагидрофуран, содержащий 0,25 г/л бутилгидрокситолуола.

*Раствор аммония ацетата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,2 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 50 мг бутилгидрокситолуола, растворяют в 20 мл 2-пропанола, прибавляют 0,2 мл диизопропилэтиламина, 25 мл раствора аммония ацетата, 455 мл ацетонитрила и 450 мл метанола. Нагревают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг стандартного образца бетакаротена для проверки пригодности системы (содержит примеси C, D, E, G и H), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

Примечание

Примесь С: 1,3,3-триметил-2-(1*E*,3*E*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*E*,17*E*)-3,7,12,16-тетраметил-18-[(1*R*)-2,6,6-триметил-1-циклогекс-2-ен-1-ил)октадека-1,3,5,7,9,11,13,15,17-нонаен-1-ил] ((6ʹ*R*)-β,ε-каротен, α-каротен), CAS 7488-99-5.

Примесь D: (1*E*,3*E*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*Z*,17*E*)-3,7,12,16-тетраметил-1,18-бис(2,6,6-триметил-1-циклогексенил)октадека-1,3,5,7,9,11,13,15,17-нонаен (9-*цис*-β,β-каротен, 9-*цис*-бетакаротен), CAS 13312-52-2.

Примесь Е: (1*E*,3*E*,5*E*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*E*,17*E*)-3,7,12,16-тетраметил-1,18-бис(2,6,6-триметил-1-циклогексенил)октадека-1,3,5,7,9,11,13,15,17-нонаен (13-*цис*-β,β-каротен, 13-*цис*-бетакаротен), CAS 6811-73-0.

Примесь G: Неизвестная структура (продукты окисления).

Примесь H: Неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель алкиламидный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 448 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,7-кратное от времени удерживания пика бетакаротена. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей C, D, E, G и H используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу бетакаротена для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Бетакаротен – 1 (около 28 мин), примесь G – около 0,6; примесь C – около 0,95; примесь D – около 1,05; примесь Е – около 1,15; примесь Н – около 2,4.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси С и бетакаротена должно быть не менее 1,5;

*– отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками бетакаротена и примеси Н должно быть не менее 1,5.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь Е – не более 4,0 %;

– примесь D – не более 2,0 %;

– примесь С – не более 0,6 %;

– примесь G – не более 0,4 %;

– примесь Н – не более 0,4 %;

– любая другая примесь – не более 0,15 %;

– сумма примесей (кроме примесей E и D) – не более 5,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,2 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 40 °С в течение 4 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания«Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца бетакаротена.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бетакаротена помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца бетакаротена и испытуемый раствор.

Содержание бетакаротена C40H56 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бетакаротена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетакаротена на хроматограмме раствора стандартного образца бетакаротена; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца бетакаротена, мг; |
|  | *P* | − | содержание бетакаротена в стандартном образце бетакаротена, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

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

\*Приводится для информации.