**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Убидекаренон** |  | **ФС.2.1.0475** |
| **Убидекаренон** |  |  |
| **Ubidecarenonum** |  | **Взамен ВФС 42-1792-88** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C59H90O4 | М.м. 863,34 |
| [303-98-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-[(*все-E*)-3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-Декаметилтетраконта-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-декаен-1-ил]-5,6-диметокси-3-метилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % убидекаренона C59H90O4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Жёлтый или оранжевый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

\*Разлагается и темнеет при действии света.

**Растворимость.** Легко растворим в гексане, растворим в ацетоне, очень мало растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца убидекаренона.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 47 до 49 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Родственные примеси**

***1. Примесь F*.** Не более 0,5 %.Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от воздействия света.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Этилацетат—гексан 30:970.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в гексане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца убидекаренона для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь F) в 1,0 мл гексана.

Примечание

Примесь F (убидекаренон (*Z*)-изомер): 2-[(2*Z*,6*E*,10*E*,14*E*,18*E*,22*E*,26*E*,30*E*,34*E*)-3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-декаметилтетраконта-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-декаен-1-ил]-5,6-диметокси-3-метилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион [65085-29-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель для хроматографии, 7 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,2-кратное от времени удерживания пика убидекаренона. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Убидекаренон – 1 (около 10 мин); примесь F – около 0,85.

*Идентификация примесей*. Хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу убидекаренона для проверки пригодности хроматографической системы, и хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используются для идентификации пика примеси F.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси F и убидекаренона должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна превышать 0,5 площади пика убидекаренона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

***2. Примесь D и другие примеси*.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от воздействия света.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Этанол—метанол 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в этаноле при нагревании на водяной бане до 50 °С в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора этанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси D (5,6-диметокси-3-метил-2-[(*все-E*)-3,7,11,15,19,23,27,31,35-нонаметилгексатриаконта-2,6,10,14,18,22,26,30,34-нонаен-1-ил]циклогекса-2,5-диен-1,4-дион (убихинон-9) [303-97-9] в 2,0 мл испытуемого раствора при нагревании на водяной бане до 50 °С в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 200 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика убидекаренона. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Убидекаренон – 1 (около 14 мин); примесь D – около 0,7.

*Идентификация примесей*. Хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу примеси D и хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используются для идентификации пика примеси D.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и убидекаренона должно быть не менее 6,5.

Содержание примеси D или любой другой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙25∙1∙5 · 100}{S\_{0}∙25∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика примеси D или любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика убидекаренона на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь D – не более 0,3 %;

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

- сумма примесей – не более 0,6 %.

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

**Вода.** Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 3 г (точная навеска) субстанции.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси.Примесь D и другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца убидекаренона.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца убидекаренона, растворяют в этаноле при нагревании на водяной бане до 50 °С в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца убидекаренона.

Содержание убидекаренона C59H90O4 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)} , $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика убидекаренона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика убидекаренона на хроматограмме раствора стандартного образца убидекаренона; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца убидекаренона, мг; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание убидекаренона в фармакопейном стандартном образце убидекаренона, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте в герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.