**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этилпарагидроксибензоат** |  | **ФС** |
| **Этилпарагидроксибензоат** |  |  |
| **Ethylis parahydroxybenzoas** |  | **Взамен ФС.2.1.0048.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| C9H10O3 | М.м. 166,17 |
| [120-47-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Этил(4-гидроксибензоат).

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % этилпарагидроксибензоата C9H10O3.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

**Растворимость.** Легко растворим в спирте 96 % и метаноле, очень мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца этилпарагидроксибензоата.

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного для хроматографии F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—вода—метанол 1:30:70.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ацетоном до метки.

*Раствор стандартного образца этилпарагидроксибензоата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца этилпарагидроксибензоата, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг примеси В (раздел Испытания, Родственные примеси), прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора Б (2 мкг), раствора стандартного образца этилпарагидроксибензоата (2 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (по 2 мкг). Пластинку сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора проверки пригодности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать зоне адсорбции этилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора стандартного образца этилпарагидроксибензоата.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 115 до 118 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч.

**Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность**. Растворяют 0,2 г субстанции в 5 мл спирта 96 %, прибавляют 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, и 0,1 мл бромкрезолового зелёного (синего) раствора 0,05 %. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Калия дигидрофосфата раствор 0,05 М—метанол 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца этилпарагидроксибензоата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца этилпарагидроксибензоата, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца этилпарагидроксибензоата и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца этилпарагидроксибензоата, 5 мг примеси А и 5 мг примеси В, растворяют в ПФ, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 4-гидроксибензойная кислота [99-96-7].

Примесь В (метилпарагидроксибензоат): метил(4-гидроксибензоат) [99-76-3].

Примесь С (пропилпарагидроксибензоат): пропил(4-гидроксибензоат) [94-13-3].

Примесь D (бутилпарагидроксибензоат): бутил(4-гидроксибензоат) [94-26-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика этилпарагидроксибензоата. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Этилпарагидроксибензоат – 1 (около 3 мин); примесь А – около 0,5; примесь B – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и этилпарагидроксибензоата должно быть не менее 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площади пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площади пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

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

**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.

Хроматографируют раствор стандартного образца этилпарагидроксибензоата и испытуемый раствор.

Содержание этилпарагидроксибензоата C9H10O3 в субстанции в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}},$$ |  |
| где | *S*1 | − | площадь пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора стандартного образца этилпарагидроксибензоата; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца этилпарагидроксибензоата, мг; |
|  | *P* | − | содержание этилпарагидроксибензоата в фармакопейном стандартном образце этилпарагидроксибензоата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.