МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Натрия пропилпарагидроксибензоат** |  | **ФС.2.7.0009** |
| **Propylis parahydroxybenzoas natricus** |  | **Взамен ФС.2.1.0028.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| С10Н11NaО3 | М.м. 202,18 |
| [35285-69-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-(Пропоксикарбонил)фенолят натрия.

Содержит не менее 94 % и не более 102,0 % натрия пропилпарагидроксибензоата С10Н11NaО3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр осадка, полученного в разделе «Температура плавления», по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца пропилпарагидроксибензоата.

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

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

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

*Испытуемый раствор А.* Растворяют 0,1 г испытуемого образца в 10 мл воды, немедленно прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и встряхивают с 50 мл 1,1-диметилэтилметилового эфира. Выпаривают эфирный слой досуха и остаток растворяют в 10 мл ацетона.

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

*Раствор стандартного образца пропилпарагидроксибензоата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца пропилпарагидроксибензоата, 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 фармакопейного стандартного образца этилпарагидроксибензоата, растворяют в 1 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора Б (5 мкг), раствора стандартного образца пропилпарагидроксибензоата (5 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч 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 длине волны 254 нм.

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

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции пропилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора стандартного образца пропилпарагидроксибензоата.

*3. Качественная реакция*. Растворяют 0,5 г испытуемого образца в 50 мл воды, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты 25 %, фильтруют, промывают осадок на фильтре водой и высушивают под вакуумом при температуре 80 °С в течение 2 ч. Температура плавления осадка от 96 до 99 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

*4. Качественная реакция*. Добавляют к 1 мл испытуемого раствора, полученного в разделе «Прозрачность раствора», 1 мл воды. Раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Испытуемый раствор сразу же после приготовления должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 г испытуемого образца, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**Цветность раствора.** Испытуемый раствор, полученный в разделе «Прозрачность раствора» сразу же после приготовления должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора**. От 9,5 до 10,5 (0,1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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) испытуемого образца, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца этилпарагидроксибензоата (примесь С), 5 мг (точная навеска)
4-гидроксибензойной кислоты (примесь А), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

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

Примесь С (этилпарагидроксибензоат): этил(4-гидроксибензоат) [120-47-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика пропилпарагидроксибензоата. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Пропилпарагидроксибензоат – 1 (около 4,5 мин); примесь А – около 0,3; примесь С – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси С и пропилпарагидроксибензоата должно быть не менее 5,0.

*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 более чем в 8 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %);

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

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

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

**Вода**. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) испытуемого образца.

**Сульфаты**. Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл испытуемого раствора, полученного в разделе «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки, встряхивают и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 5 мл воды.

**Хлориды**. Не более 0,035 % (ОФС «Хлориды»).

*Эталонный раствор.* К 7 мл хлорида стандартного раствора 2 мкг/мл прибавляют 3 мл воды.

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл испытуемого раствора, полученного в разделе «Прозрачность раствора», прибавляют 30 мл воды, 1 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки, встряхивают и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 8 мл воды.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001% (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 6).

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Раствор стандартного образца *пропилпарагидроксибензоата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца пропилпарагидроксибензоата, растворяют в 2,5 метанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца пропилпарагидроксибензоата.

Содержание натрия пропилпарагидроксибензоата С10Н11NaО3 в испытуемом образце в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙50∙100∙100∙202,18}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙10∙180,20∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика пропилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика пропилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора стандартного образца пропилпарагидроксибензоата; |
|  | *а*1 | – | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца пропилпарагидроксибензоата, мг; |
|  | *P* | – | содержание пропилпарагидроксибензоата в фармакопейном стандартном образце пропилпарагидроксибензоата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | 202,18 | – | молекулярная масса натрия пропилпарагидроксибензоата; |
|  | 180,20 |  | молекулярная масса пропилпарагидроксибензоата. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.