**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| ФС.0.0.0000 | |
| **БУТИЛГИДРОКСИТОЛУОЛ** | |
| *Butylhydroxytoluolum* | |
| Butylhydroxytoluene | |
|  | |
| C15H24O | *M*r 220,4 |
| [128-37-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,6-Бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол.

*Содержание*: от 98,0 % до 102,0 % в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

***Описание*.** Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

***Растворимость*.** Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, легко растворим в спирте 96 % и растительных маслах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация:* А, В, Д.

*Вторая идентификация:* А, Б, Г.

А. **Температура затвердевания** (см. раздел *Испытания*).

Б. **Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области** *(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).*

*Испытуемый раствор.* 0,5 г испытуемого образца растворяют в *этаноле* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *этанолом* до объёма 100,0 мл.

*Спектральный диапазон:* 230–300 нм.

*Максимум поглощения*: 278 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме поглощения*: от 80 до 90 в пересчёте на безводную субстанцию.

В. **Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области** (*ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»*)*.*

*Испытуемый образец*: диски из *калия бромида.*

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *бутилгидрокситолуола*.

*Требование*: инфракрасный спектр поглощения субстанции должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца *бутилгидрокситолуола*.

Г. 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл *спирта 96 %*. Прибавляют 1 мл раствора 1 г/л *тестостерона пропионата* в *спирте 96 %* и 2 мл *натрия гидроксида раствора 8,5 %*.Нагревают на водяной бане при 80 °С в течение 10 мин и охлаждают. Должно появиться синее окрашивание.

Д*.***Метод ВЭЖХ** (*ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»*) в условиях, описанных в испытании «Количественное определение».

*Требование*: на хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно совпадать со временем удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора** (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).* 1,0 г испытуемого образца растворяют в *метаноле* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл*.* Полученный раствордолжен быть прозрачным.

**Цветность раствора** *(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2)*. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y5 или BY5.

**Температура затвердевания** *(ОФС «Температура затвердевания»).* От 69 до 70 °С.

Родственные примеси. Метод ВЭЖХ (*ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»*).

*Раствор уксусной кислоты.* 50 мл *уксусной кислоты ледяной* доводят водой до объёма 1000,0 мл.

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 25 мл.

*Раствор сравнения.* 2,0 мг фармакопейного стандартного образца *бутилгидрокситолуола* растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до 10,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии* с размером частиц 3 мкм;

- *температура колонки*: 40 °С;

- *подвижная фаза*: *раствор уксусной кислоты – ацетонитрил* (35:65 *об/об*);

- *скорость подвижной фазы*: 0,75 мл/мин;

- *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 275 нм;

- *вводимый объём пробы*: 10 мкл;

- *время хроматографирования*: 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения):

- *отношение сигнал/шум* (S/N)*:* не менее 40.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бутилгидрокситолуола на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | − | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образцабутилгидрокситолуола, мг; |
|  | *P* | − | содержание бутилгидрокситолуола в фармакопейном стандартном образце бутилгидрокситолуола, %; |
|  | *F* | – | относительный фактор отклика (см. таблицу). |

Таблица 1 – Относительное время удерживания и фактор отклика примесей

| **Наименование** | **Относительное время удерживания** | **Относительный фактор отклика** |
| --- | --- | --- |
| *п*-Крезол или *м*-Крезол1 | 0.12 | 1.9 |
| 3-*трет*-Бутил-4-гидроксианизол | 0.19 | 1.1 |
| 3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензойная кислота | 0.20 | 3.6 |
| 2-*трет*-Бутил-4-метилфенол или 2-*трет*-бутил-5-метилфенол2 | 0.27 | 1.7 |
| 3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегид | 0.37 | 6.6 |
| 4,6-Ди-*трет*-бутил-*m*-крезол | 0.66 | 1.1 |
| 2,6-Ди-*трет*-бутил-фенол | 0.77 | 0.9 |
| Любая другая примесь | – | 1.0 |
| 1 *п*-Крезол и *м*-Крезол в условиях метода не разделяются.  2 2-*трет*-Бутил-4-метилфенол и 2-*трет*-бутил-5-метилфенол в условиях метода не разделяются. | | |

*Пределы содержания примесей:*

- любые примеси: не более 0,1 %;

- сумма примесей*:* не более 0,7 %.

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1)*. Не более 0,06 %. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** *(ОФС «Сульфатная зола»)*.Не более 0,1 %. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

**Тяжёлые металлы** *(ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3Б)*. Не более 0,002 %. Определение проводят с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»)*.

**Микробиологическая чистота**.Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)* в условиях, описанных в испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

*Раствор сравнения.* 25,0 мг фармакопейного стандартного образцабутилгидрокситолуола растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

- *коэффициент асимметрии*: не более 1,5 для пика бутилгидрокситолуола;

- *относительное стандартное отклонение*: не более 0,5 %   
для 6 повторных вводов раствора сравнения.

Содержание *бутилгидрокситолуола C15H24O* в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*)вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика *бутилгидрокситолуола* на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика *бутилгидрокситолуола* на хроматограмме раствора фармакопейного стандартного образца *бутилгидрокситолуола*; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца *бутилгидрокситолуола*, мг; |
|  | *P* | − | содержание *бутилгидрокситолуола* в фармакопейном стандартном образце *бутилгидрокситолуола*, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемой субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.