**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **НАТРИЯ МЕТИЛПАРАГИДРОКСИБЕНЗОАТ**  |
| *Methylis parahydroxybenzoas natricus* |
| Sodium methyl parahydroxybenzoate |
|  |
| C8H7NaO3 | *Mr*174,1 |
| [5026-62-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрий 4-(метоксикарбонил)фенолят.

*Содержание*: от 95,0 % до 102,0 % в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

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

Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация: Б, Г.*

*Вторая идентификация: А, В, Г.*

А. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды*. Немедленно прибавляют 5 мл *хлористоводородной кислоты 25 %*. Фильтруют и промывают осадок водой. Высушивают в вакууме при температуре 80 °С в течение 2 ч*.* Температура плавления полученного остатка (*ОФС «Температура плавления», метод 1*) должна быть от 125 °С до 128 °С.

Б. **ИК-спектрометрия** *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).*

*Испытуемый образец.* Остаток, полученный в идентификации А.

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

*Требование*: инфракрасный спектр поглощения испытуемого образца должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца *метилпарагидроксибензоата.*

В. **Тонкослойная хроматография** *(ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

*Испытуемый раствор (а).* 0,10 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды*. Немедленно прибавляют 2 мл *хлористоводородной кислоты концентрированной* и встряхивают с 50 мл *1,1-диметилэтилметилового эфира*. Выпаривают верхний слой досуха и остаток растворяют в 10 мл ацетона.

*Испытуемый раствор (б).* 1 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетоном до 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 10мг фармакопейного стандартного образца *метилпарагидроксибензоата* растворяют в *ацетоне* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 10мг фармакопейного стандартного образца *этилпарагидроксибензоата* растворяют в 1 мл испытуемого раствора (а) и доводят объём раствора *ацетоном* до 10,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного F254;*

-*подвижная фаза (ПФ):* *уксусная кислота ледяная – вода – метанол* (1:30:70 *об/об/об*);

- *наносимый объём проб:* по 5 мкл испытуемого раствора (б) ирастворов сравнения (а) и (б);

- *насыщение камеры*: 1 ч;

- *пробег фронта подвижной фазы*:более 2/3 длины пластинки;

- *высушивание*: на воздухе;

- *детектирование:* просматривание в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (б)):

- должны проявляться 2 чётко разделённые основные зоны адсорбции.

*Требование*: на хроматограмме испытуемого раствора (б) должна обнаруживаться основная зона абсорбции на уровне зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующая ей по положению и величине.

Г*.***Качественная реакция**. К 1 мл раствора S (см. раздел *Испытания*) прибавляют 1 мл *воды*, полученный раствор даёт реакцию А на натрий *(ОФС «Общие реакции на подлинность»)*.

ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют *в воде, свободной от углерода диоксида,* приготовленной из *воды дистиллированной*, и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

**Прозрачность раствора** *(ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей*»). Раствор S (после приготовления используют немедленно) должен быть прозрачным.

Цветность раствора *(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).*

Раствор S (после приготовления используют немедленно) должен выдерживать сравнение с эталоном BY6.

**pH** *(ОФС «Ионометрия», метод 3)*.От 9,5 до 10,5.

1 мл раствора S доводят водой до 100,0 мл.

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

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл *метанола* и доводят объём раствора ПФ до 50,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 50,0 мг фармакопейного стандартного образца *метилпарагидроксибензоата* растворяют в 2,5 мл *метанола* и доводят объём раствора ПФ до 50,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до объёма 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

*Раствор для определения разрешения.* 5 мг *4-гидроксибензойной кислоты* (примесь А) и 5 мг испытуемого образца растворяют ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем* *октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии* с размером частиц 5 мкм;

- *подвижная фаза (ПФ)*: 6,8 г/л раствора *калия дигидрофосфата* – *метанол* (35:65 *об/об)*;

- *скорость подвижной фазы*: 1,3 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический при 272 нм;

- *вводимый объём пробы*: 10 мкл испытуемого раствора, раствор для определения разрешения и раствор сравнения (б);

- *время хроматографирования:* должно в 5 раз превышать время удерживания *метилпарагидроксибензоата.*

*Относительное время удерживания* (время удерживания *метилпарагидроксибензоата* около 2,3 мин): примесь А – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы* (*раствор для определения разрешения*):

- *разрешение (RS)*: не менее 2,0 между пиками примеси А и метилпарагидроксибензоата.

*Пределы содержания примесей:*

- *поправочный коэффициент*: для расчёта содержания умножают площадь пика примеси А на 1,4;

- *примесь А*: не должна более чем в 6 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (3,0 %);

- *неидентифицированные примеси*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5 %);

- *сумма примесей, кроме примеси А*: не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1,0 %);

- *неучитываемый предел*: 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,1 %).

**Хлориды** *(ОФС «Хлориды», метод 1)*. Не более 350  ppm.

*Испытуемый раствор*. К 10 мл раствора S прибавляют 30 мл *воды*,1 мл *азотной кислоты* и доводят *водой* до 50,0 мл. Встряхивают и фильтруют. 10 мл полученного фильтрата доводят *водой* до 15 мл.

*Раствор сравнения.* К 14 мл *хлорида стандартного раствора 5 мкг/мл* прибавляют 1 мл *воды.*

**Сульфаты** *(ОФС «Сульфаты», метод 2)***.** Не более 300 ppm.

К 25 мл раствора S прибавляют 5 мл *воды дистиллированной*, 10 мл *хлористоводородной кислоты концентрированной* и доводят объём раствора *водой дистиллированной* до 50,0 мл. Встряхивают и фильтруют. 10 мл полученного фильтрата доводят *водой дистиллированной* до 15,0 мл.

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1)*. Не более 5,0 %. Определение проводят с использованием 0,500 г испытуемого образца.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

- *вводимый объем пробы*: испытуемый раствор и раствор сравнения (а).

Содержание натрия метилпарагидроксибензоата (C8H7NaO3) в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙50∙100∙100∙1,145}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙10∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика *метилпарагидроксибензоата* на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика *метилпарагидроксибензоата* на хроматограмме раствора сравнения (а); |
|  | *а*1 | – | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца *метилпарагидроксибензоата,* мг; |
|  | *P* | – | содержание *метилпарагидроксибензоата* в фармакопейном стандартном образце *метилпарагидроксибензоата,* %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемом образце, %; |
|  | *1,145* | – | поправочный коэффициент. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.