**Этосуксимид ФС**

**Этосуксимид**

**Ethosuximidum Вводится впервые**

(3*RS*)-3-Метил-3-этилпирролидин-2,5-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C7H11NO2 | М. м. 141,17 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % этосуксимида C7H11NO2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый порошок или воскообразное вещество. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Очень легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде, легко растворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца этосуксимида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и немедленно записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Ультрафиолетовый спектр 0,01 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 248 нм с удельным показателем поглощения от 8 до 9.

**Температура плавления.** От 45 до 50 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,1 г лития гидроксида и 85 мг натрия эдетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,50 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,125 г калия цианида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г субстанции, прибавляют 0,5 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 75 × 7,5 мм, анионообменная смола, 10 мкм;  |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | электрохимический (прямая амперометрия), рабочий электрод – серебро; электрод сравнения – хлорсеребренный, потенциал оксиления +0,05 В, чувствительность детектора – 20 нА на всю шкалу; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Последовательно хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения  *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками этосуксимида и цианида должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание цианидов.* На хроматограмме испытуемого раствора высота пика цианида не должна превышать половины высоты основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 ppm).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 15,6 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в воде, доводят рН фосфорной кислотой до 2,0 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Выдерживают раствор при комнатной температуре не менее 30 минут.

 *Раствор стандартного образца примеси А (А).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси А ((2*RS*)-2-Метил-2-этилбутандиовая кислота, CAS 631-31-2), растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А (А) и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А (А) и 4,0 мл испытуемого раствора.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,1 мм, кремний**органический полимер, совместимый с водной подвижной фазой,** октадецилсилильный, **эндкепированный,** 2,6 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,25 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 3 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика этосуксимида. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 90 | 10 |
| 10–11 | 90→30 | 10→70 |
| 11–15 | 30 | 70  |
| 15–20 | 30→90 | 70→10 |

Последовательно хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А (Б) и спытуемый раствор.

 *Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси А (Б).

 *Относительное время удерживания соединений.* Этосуксимид – 1 (около 4 мин); примесь A – около 1,7.

 *Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*Rs)* между пиками примеси A и этосуксимида должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (Б) (не более 0,1%);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (Б) (не более 0,2 % ).

 Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (Б) (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Микробиологическая чистота**.В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии. Раствор защищают от атмосферного углекислого газа. Около 0,12 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл диметилформамида.

Полученный раствор титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

 Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 14,12 мг этосуксимида C7H11NO2.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\* Приводится для информации.