МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этионамид** |  | **ФС** |
| **Этионамид** |  |  |
| **Ethionamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 2-Этилпиридин-4-карботиоамид | |
|  | |
| C8H10N2S | М.м.166,24 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % этионамида C8H10N2S в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок или жёлтые кристаллы с характерным запахом.

**Растворимость**. Растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим 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 этионамида.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 290 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 10 мг субстанции в 5 мл метанола, прибавляют 5 мл серебра нитрата раствор 0,1 М; должен образоваться осадок тёмно-коричневого цвета.

**Температура плавления.** От 158 до 164 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Кислотность.** Растворяют 2,0 г субстанции в 20 мл метанола, нагревают до 50 °С и прибавляют 20 мл воды. Охлаждают при встряхивании до начала кристаллизации, охлаждают до комнатной температуры. Прибавляют 60 мл воды и 0,2 мл крезолового красного раствора 0,1 %. Окраска раствора должна измениться на красную при прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 0,287 г аммония дигидрофосфота в 850 мл воды.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 0,24 г аммония дигидрофосфата, растворяют в 700 мл воды и прибавляют 300 мл ацетонитрила.

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

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор примеси В.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца этионамида для проверки пригодности хроматографической системы, содержащий примесь А, растворяют в растворе примеси В и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: пиридин-4-карботиоамид, CAS 2196-13-6.

Примесь В: пиридин-4-карбонитрил, CAS 100-48-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии** (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 287 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 85 | 15 |
| 30–32 | 85→70 | 15→30 |
| 32–55 | 70 | 30 |
| 55–60 | 70→85 | 30→15 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей А и В используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Этионамид – 1 (около 9 мин), примесь A – около 0,4; примесь В – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы  *разрешение* (*RS*) между пиками примесей А и B должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 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 г (точная навеска) субстанции.

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

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»)

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,62 мг этионамида C8H10N2S.

**Хранение.** В плотно укупоренной упаковке.