**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этилметилгидроксипиридина малат** |  | **ФС** |
| **Этилметилгидроксипиридин**  |  |  |
| **Ethylmethylhydroxypyridini malas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 6-Метил-2-этилпиридин-3-ола (2*RS*)-2-гидроксибутандиоат (1:1) |
|  |
| C8H11NO∙C4H6O5 | М.м. 271,27  |

Cодержит не менее 99,0 % этилметилгидроксипиридина малата C8H11NO∙C4H6O5 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

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

**Подлинность**

*1.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум при 297 нм.

*2. Тонкослойная хроматография*. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению и степени подавления флуоресценции должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (А) (раздел «Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 1 мл воды.
К полученному раствору прибавляют 0,1 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно наблюдаться жёлто-оранжевое или жёлто-красное окрашивание, исчезающее при прибавлении серной кислоты разведенной 16 %.

*4.* *Качественная реакция.* В сухую пробирку помещают 5 мг субстанции и 10 мг резорцина, прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают над пламенем горелки до окрашивания смеси в тёмно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, доводят pH натрия гидроксида раствором 10 % до щелочной реакции и доводят объём раствора водой до 20 мл; должно наблюдаться жёлтое окрашивание раствора с зелёной флуоресценцией.

**Температура плавления.** От 105 до 110 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при температуре 70-80 °С в течение 3 ч.

**\*Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 5,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**\*\*Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Аммиака раствор концентрированный 25 %—этилацетат—ацетон 0,5:25:25.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (А)*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10,0 мг стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (Б)*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (А) и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора А, 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора Б, 10 мкл (20 мкг) раствора стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (А), 10 мкл (1,0 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (Б). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (Б), содержащего 0,5 мкг основного вещества, обнаруживается чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие только одной дополнительной зоны адсорбции, не превышающей по величине и интенсивности поглощения зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца этилметилгидроксипиридина малата (Б), содержащего 1,0 мкг основного вещества (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают (гидроксибутандиовая кислота).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 70-80 °С.

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

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

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,16 ЕЭ на 1 мг этилметилгидроксипиридина малата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (2 капли кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) до перехода окраски в зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 27,13 мг этилметилгидроксипиридина малата C8H11NO∙C4H6O5.

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

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

\*\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.