МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этилметилгидроксипиридина сукцинат** |  | **ФС** |
| **Этилметилгидроксипиридин** |  |  |
| **Ethylmethylhydroxypyridini succinas** |  | **Взамен ФС.2.1.0046.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C8H11NOC4H6O4 | М.м. 255,27 |
| [127464-43-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

6-Метил-2-этилпиридин-3-ола бутандиоат (1:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % этилметилгидроксипиридина сукцината C8H11NOC4H6O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 330 нм должен иметь максимум при 297 нм.

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

*4. Качественная реакция.* В сухую пробирку помещают 5 мг субстанции и 10 мг резорцина, прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают над пламенем горелки до тех пор, пока смесь не окрасится в тёмно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, затем натрия гидроксида раствор 10 % до щелочной реакции, после чего доводят объём раствора водой до 20 мл; должно наблюдаться образование раствора оранжевого цвета, имеющего интенсивную зелёную флуоресценцию.

ИСПЫТАНИЯ

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

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 или ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора**. От 4,0 до 5,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 13,7 мл тетраметиламмония гидроксида раствора 25 % в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,8, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Буферный раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил–буферный раствор 133:700.

Все растворы защищают от света.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В кварцевую ёмкость помещают 1,5+0,5 мл полученного раствора и выдерживают на расстоянии 1,0+0,5 см от источника УФ-излучения с длиной волны 254 нм мощностью 4 ВТ в течение 60 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор янтарной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 23 мг янтарной кислоты, растворяют в ПФ и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, испытуемый раствор – 4-х кратное от времени удерживания пика этилметилгидроксипиридина;  раствор сравнения, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор янтарной кислоты – 1,5-кратное от времени удерживания пика этилметилгидроксипиридина. |

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

*Время удерживания* **э**тилметилгидроксипиридина – около 6 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиком с относительным временем удерживания около 0,8 и пиком этилметилгидроксипиридина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика этилметилгидроксипиридина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика этилметилгидроксипиридина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *фактор асимметрии пика (AS)*этилметилгидроксипиридина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0.

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | | | |  |
| где | | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; | |
|  | | *S*0 | – | площадь пика этилметилгидроксипиридина на хроматограмме раствора сравнения; | |
|  | | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; | |
|  | | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, мг; | |
|  | | *P* | – | содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в фармакопейном стандартном образце этилметилгидроксипиридина сукцината, %. | |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %) и пик янтарной кислоты.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, при температуре от 70 до 80 °С). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,43 ЕЭ на 1 мг этилметилгидроксипиридина сукцината (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 50 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 200 раз.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,23 г (точная навеска) субстанции в коническую колбу вместимостью 100 мл, в 30 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления голубовато-зелёного окрашивания (индикатор – 2 капли кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) или определяют точку эквивалентности потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,53 мг этилметилгидроксипиридина сукцината C8H11NOC4H6O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.