МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этосуксимид** |  | **ФС** |
| **Этосуксимид** |  |  |
| **Ethosuximidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C7H11NO2 | М.м. 141,17 |
| [77-67-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый порошок или воскообразное вещество.

\*Проявляет полиморфизм.

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

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 этосуксимида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец этосуксимида растворяют по отдельности в метиленхлориде, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 7 мл спирта 96 %, перемешивают тщательно до растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Ультрафиолетовый спектр 0,1 % 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.

ИСПЫТАНИЯ

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

**Прозрачность раствора**. Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей» метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 15,6 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл, 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, выдерживают раствор при комнатной температуре не менее 30 мин, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл раствора фармакопейного стандартного образца примеси 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. |

*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 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси А и испытуемый раствор.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора фармакопейного стандартного образца примеси А.

*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 основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 0,5 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор калия цианида.* 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, растворяют в воде, прибавляют 0,5 мл раствора калия цианида 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 – хлорсеребряный, потенциал окисления +0,05 В, чувствительность детектора –20 нА на всю шкалу; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика цианида. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

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

*Допустимое содержание цианидов.* На хроматограмме испытуемого раствора высота пика цианид-иона не должна превышать половины высоты соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0,00005 %).

**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 требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,12 г (точная навеска) субстанции в 20 мл диметилформамида. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида. В процессе титрования раствор защищают от атмосферного углекислого газа. 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.