МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Золмитриптан** |  | **ФС** |
| **Золмитриптан** |  |  |
| **Zolmitriptanum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (4*S*)-4-({3-[2-(Диметиламино)этил]-1*Н*-индол-5-ил}метил)-1,3-оксазолидин-2-он | |
|  | |
| C16H21N3O2 | М.м. 287,36 |

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % золмитриптана C16H21N3O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в ацетоне, мало или очень мало 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 золмитриптана.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика золмитриптана на хроматограмме раствора стандартного образца золмитриптана (раздел «Количественное определение»).

**Температура плавления.** От 137 до 139 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От - 4,0 до - 6,0 в пересчёте на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси**

***1. Энантиомерная чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—2-пропанол—метанол—гептан 1:100:150:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки. 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 5 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А ((4*R*)-4-[[3-[2-диметиламино)этил]-1*Н*-индол-5-ил]метил]-1,3-оксазолидин-2-он; CAS 139264-24-7), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 285 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика золмитриптана. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Золмитриптан – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и золмитриптана должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,72 г калия дигидрофосфата и 0,94 г натрия гексансульфоната, растворяют в воде, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца золмитриптана для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси С, Н и I, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь С: (4*S*,4´*S*)-4,4-[[4-(диметиамино)бутан-1,1-диил]бис[[3-[2-(диметиамино)этил]-1*Н*-индол-2,5-диил]метилен]]бис(1,3-оксазолидин-2-он); CAS 1350928-05-0.

Примесь Н: (4*S*)-4-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9*Н*-пиридо[3,4-*b*]-индол-6-ил]метил]-1,3-оксазолидин-2-он; CAS -.

Примесь I: 3-[2-(диметиламино)этил]-5-[[(4*S*)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метил]- 1*Н*-индол-2-карбоновая кислота; CAS 659738-69-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 3,0 мм, силикагель фенилгексилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 2,7 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 2 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–0,5 | 90 | 10 |
| 0,5–4 | 90 → 85 | 10 → 15 |
| 4–8 | 85 | 15 |
| 8–9 | 85 → 80 | 15 → 20 |
| 9–10 | 80 | 20 |
| 10–12 | 80 → 70 | 20 → 30 |
| 12–13 | 70 | 30 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей С, Н и I используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу золмитриптана для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Золмитриптан – 1 (около 5 мин); примесь Н – около 0,97; примесь I – около 1,1; примесь С – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Н и золмитриптана должно быть не менее 8;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками золмитриптана и примеси I должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножают на 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- 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 менее 0,05 %.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца золмитриптана.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца золмитриптана помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 283 нм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца золмитриптана и испытуемый раствор.

Содержание золмитриптана C16H21N3O2 в субстанции в процентах *(Х)* в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика золмитриптана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика золмитриптана на хроматограмме раствора стандартного образца золмитриптана; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца золмитриптана, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание золмитриптана в стандартном образце золмитриптана, %. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.