МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Суматриптана сукцинат** |  | **ФС.2.1.0577** |
| **Суматриптан** |  |  |
| **Sumatriptani succinas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H21N3O2S·С4Н6О4 | М.м. 413,48 |
| [103628-48-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-{3-[2-(Диметиламино)этил]-1*Н*-индол-5-ил}-*N*-метилметансульфонамида бутандиоат.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % суматриптана сукцината C14H21N3O2S·С4Н6О4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельный показатель поглощения.** Не более 0,10 в максимуме поглощения при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**рН.** От 4,5 до 5,3 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

***1. Примеси А и Н***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 771 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ 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.* Растворяют 3 мг фармакопейного стандартного образца суматриптана для проверки пригодности системы (содержит примеси А и Н) в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до 1 мл.

Примечание

Примесь А: 1-{3-[2-(диметиламино)этил]-2-({[2-(диметиламино)этил]-1*H*-индол-5-ил}метил)-1*H*-индол-5-ил}-*N*-метилметансульфонамид [545338-89-4].

Примесь Н: 1-{3-[2-(диметиламино)этил]-1-({[2-(диметиламино)этил]-1*H*-индол-5-ил}метил)-1*H*-индол-5-ил}-*N*-метилметансульфонамид [1391052-59-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 282 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика суматриптана. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Суматриптан – 1 (около 2 мин); примесь А – около 1,9; примесь Н – около 2,6.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений, хроматограмма, прилагаемая к фармакопейному стандартному образцу суматриптана для проверки пригодности системы (содержит примеси А и Н) и хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика примеси Н не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

***2. Другие примеси***

*Буферный раствор.* Растворяют в 750 мл воды 0,970 г дибутиламина, 0,735 г фосфорной кислоты концентрированной и 2,93 г натрия дигидрофосфата безводного, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят рН раствора потенциометрически натрия гидроксида раствором 40 % до 6,50и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 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.* Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца суматриптана (содержит примеси В, С, D и Е) в 1,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь В: *N*-метил-1-{3-[2-(метиламино)этил]-1*H*-индол-5-ил}-метансульфонамид [88919-51-1].

Примесь С: 1-[1-(гидроксиметил)-3-[2-(диметиламино)этил]-1*H*-индол-5-ил]-*N*-метилметансульфонамид [1797905-62-4].

Примесь D: *N*,*N*-диметил-2-{5-[(метилсульфамоил)метил]-1*H*-индол-3-ил }этан-1-амин *N*-оксид [212069-94-8].

Примесь Е: 1-[3-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-5-ил]-*N*-метилметансульфонамид [88919-22-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 282 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика суматриптана. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Суматриптан – 1 (около 7 мин); примесь Е – около 0,5; примесь В – около 0,6; примесь D – около 0,7; примесь С – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используется относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемая к фармакопейному стандартному образцу суматриптана (содержит примеси В, С, D и Е) и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и суматриптана должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей В, С и D не должны превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

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

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 2).

**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.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,925 г натрия дигидрофосфата безводного в 600 мл воды, доводят рН полученного раствора потенциометрически раствором натрия гидроксида концентрированного до 6,50, полученный раствор переносят в мерный цилиндр вместимостью 1000 мл, разбавляют водой до 750 мл, прибавляют 250 мл ацетонитрила и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Помещают 15 мг (точная навеска) субстанции в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца суматриптана сукцината.* Помещают 15 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца суматриптана сукцината в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца суматриптана сукцината и испытуемый раствор.

Содержание суматриптана сукцината C14H21N3O2S·С4Н6О4 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)·100},$$

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.