|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бромокриптина мезилат** |  | **ФС** |
| **Бромокриптин** |  |  |
| **Bromocriptini mesilas** |  | **Взамен ВФС 42-1274-82** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (6a*R*,9*R*)-5-Бром-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-гидрокси-5-(2-метилпропил)-3,6-диоксо-2-(пропан-2-ил)октагидро-8*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиразин-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамида метансульфонат | |
|  | |
| C32H40BrN5O5S·CH4SO3 | М.м. 750,7  М.м. 654,6 (основание) |

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % бромокриптина мезилата C32H40BrN5O5S·CH4SO3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый мелкокристаллическийпорошок. \*Гигроскопичен. Чувствителен к свету.

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в метиленхлориде.

**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 бромокриптина мезилата.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 380 нм должен иметь максимум при 305 нм и минимум при 270 нм с удельным показателем поглощения в максимуме поглощения от 120 до 135 в пересчёте на сухое вещество.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10,0 мг субстанции, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10 мл метанола и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

**Удельное вращение.** От +95 до +105 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в смеси метанол—метиленхлорид 1:1, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B5, BY5 или Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 3,1 до 3,8 (1 % раствор субстанции, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы, содержащие бромокриптина мезилат, защищают от действия света.

*Растворитель.* Буферный раствор рН 2,0—метанол 1:1.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Раствор аммония карбоната 0,791 г/л.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,50 г субстанции, растворяют в 5,0 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором рН 2,0 до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца бромокриптина мезилата для проверки пригодности системы, содержащего примеси A и B, растворяют в 1,0 мл растворителя.

Примечание.

Примесь А:(6a*R*,9*R*)-5-Бром-*N*-[(2*R*,5*S*)-5-(2-метилпропил)-3,6-диоксо-2-(пропан-2-ил)-1,2,5,6,9,10-гексагидро-8*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиразин-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид;

Примесь В: (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-Гидрокси-5-(2-метилпропил)-3,6-диоксо-2-(пропан-2-ил)октагидро-8*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиразин-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 511-09-1;

Примесь С: (6a*R*,9*S*)-5-Бром-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-гидрокси-5-(2-метилпропил)-3,6-диоксо-2-(пропан-2-ил)октагидро-8*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиразин-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 65700-36-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 120 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 300 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 90 → 40 | 10 → 60 |
| 30–45 | 40 | 60 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A и B используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу бромокриптина мезилата для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Бромокриптин – 1; примесь С – около 1,2.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,02 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %). Площадь пика не более чем одной такой примеси может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 4,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 20 мм рт. ст (2,66 кПа).

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

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

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 80 мл смеси уксусной кислота безводная—уксусный ангидрид 1:7 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 75,07 мг бромокриптина мезилата C32H40BrN5O5S·CH4SO3.

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\*Приводится для информации.