|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бромокриптина мезилат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Бромокриптин, таблетки** |  |  |
| **Bromocriptini mesilatis tabulettae** |  | **Взамен ВФС 42-1275-82** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бромокриптина мезилат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит бромокриптина мезилат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бромокриптина C32H40BrN5O5.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бромокриптина на хроматограмме раствора стандартного образца бромокриптина мезилата (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца бромокриптина мезилата в области от 200 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Однородность дозирования»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы, содержащие бромокриптина мезилат, защищают от действия света и используют в течение 3 ч после приготовления.

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

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 25 мг бромокриптина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 7 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора буферным раствором рН 2,0 до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бромокриптина мезилата (А).* Около 5,74 мг (точная навеска) стандартного образца бромокриптина мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором рН 2,0 до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бромокриптина мезилата (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бромокриптина мезилата (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 2,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца бромокриптина мезилата (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

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 | 100 ×4,6 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 для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бромокриптина мезилата (Б), раствор стандартного образца бромокриптина мезилата (А) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Бромокриптин – 1 (около 23 мин); примесь В – около 0,85; примесь А – около 0,88; примесь С – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограммах раствора стандартного образца бромокриптина мезилата (А) и раствора стандартного образца бромокриптина мезилата (Б):

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) бромокриптина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика бромокриптина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание примеси С в процентах вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бромокриптина на хроматограмме раствора стандартного образца бромокриптина мезилата (А); |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бромокриптина мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бромокриптина мезилата в стандартном образце бромокриптина мезилата, %; |
|  |  | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бромокриптина в одной таблетке, мг; |
|  | *654,6* | **–** | молекулярная масса бромокриптина; |
|  | *750,7* | **–** | молекулярная масса бромокриптина мезилата. |

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бромокриптина на хроматограмме раствора стандартного образца бромокриптина мезилата (Б); |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бромокриптина мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бромокриптина мезилата в стандартном образце бромокриптина мезилата, %; |
|  |  | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бромокриптина в одной таблетке, мг; |
|  | *654,6* | **–** | молекулярная масса бромокриптина; |
|  | *750,7* | **–** | молекулярная масса бромокриптина мезилата. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь С – не более 2,0 %;

– любая другая примесь – не более 0,4 %. Не более одной такой примеси может быть более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 3,0 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу подходящего объема для получения раствора с концентрацией бромокриптина 0,05 мг/мл. Колбу заполняют наполовину спиртом 50 %, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бромокриптина мезилата*. Около 28,7 мг (точная навеска) стандартного образца бромокриптина мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 спирта 50 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. Спирт 50 %.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бромокриптина мезилата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 305 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание бромокриптина C32H40BrN5O5 в одной таблетке в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца бромокриптина мезилата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бромокриптина мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бромокриптина мезилата в стандартном образце бромокриптина мезилата, %; |
|  | *W* | **–** | объем мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бромокриптина в одной таблетке, мг; |
|  | *654,6* | **–** | молекулярная масса бромокриптина; |
|  | *750,7* | **–** | молекулярная масса бромокриптина мезилата. |

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).*Раствор аммония карбоната в воде 0,961 г/л—ацетонитрил 350:650.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 12,5 мг бромокриптина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 7 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бромокриптина мезилата.* Около 14,3 мг (точная навеска) стандартного образца бромокриптина мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |

Хроматографируют раствор стандартного образца бромокриптина мезилата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бромокриптина мезилата:

– *фактор асимметриипика* (*AS*) бромокриптина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика бромокриптина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание бромокриптина C32H40BrN5O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика бромокриптина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бромокриптина на хроматограмме раствора стандартного образца бромокриптина мезилата; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бромокриптина мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бромокриптина мезилата в стандартном образце бромокриптина мезилата, %; |
|  |  | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бромокриптина мезилата в одной таблетке, мг; |
|  | *654,6* | **–** | молекулярная масса бромокриптина; |
|  | *750,7* | **–** | молекулярная масса бромокриптина мезилата. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.