МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Каберголин ФС**

**Каберголин**

**Cabergolinum Вводится впервые**

*N*-[3-(Диметиламино)пропил]-*N*-(этилкарбамоил)-6-(проп-2-енил)эрголин-8*β-*карбоксамид



|  |  |
| --- | --- |
| C26H37N5O2 | М.м. 451,6 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % каберголина C26H37N5O2  в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в гексане, практически нерастворим в воде.

\*Мало растворим в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М.

**Подлинность**. *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 каберголина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

**Удельное вращение.** От –77 до –83 в пересчете на безводное вещество (0,2 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,0±0,1. Раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—ацетонитрил—буферный раствор 0,2:16:84.

*Испытуемый раствор.* Около 30 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, 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 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Суспендируют 50 мг субстанции в 10,0 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и перемешивают в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученной суспензии, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора ПФ до метки, обрабатывают ультразвуком до растворения и охлаждают до комнатной температуры. В ходе реакции образуется продукт разложения каберголина (примесь А).

Примечание

Примесь А: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-7-(проп-2-енил)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоновая кислота,CAS 81409-74-7.

Примесь B: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*9-[3-(диметиламино)пропил]-*N*4-этил-7-(проп-2-енил)-6a,7,8,9,10,10a-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-4,9(6*H*)-дикарбоксамид, CAS 166533-36-4.

Примесь С: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*9-[3-(диметиламино)пропил]-*N*4-этил-*N*9-(этилкарбомоил)-7-(проп-2-енил)-6a,7,8,9,10,10a- гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-4,9(6*H*)-дикарбоксамид, CAS 126554-50-5.

Примесь D: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[3-(диметиламино)пропил]-7-(проп-2-енил)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 85329-86-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика каберголина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Каберголин – 1 (около 12 мин), примесь D – около 0,3, примесь В – около 0,6, примесь А – около 0,8, примесь С – около 2,9.

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

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A и С не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков каждой из примесей В и D не должны превышать 0,5 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

**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 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца каберголина.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца каберголина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствора стандартного образца каберголина и испытуемый раствор.

Содержание каберголина C26H37N5O2 в субстанции в процентах () в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каберголина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каберголина на хроматограмме раствора стандартного образца каберголина; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца каберголина, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание каберголина в стандартном образце каберголина, %. |

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

\*Приводится для информации.