**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Ницерголин ФС**

**Ницерголин**

**Nicergolinum Взамен ФС 42-3284-96**

[(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-Метокси-4,7-диметил-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-ил]метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат



|  |  |
| --- | --- |
| C24H26BrN3O3 | М.м.484,4 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ницерголина C24H26BrN3O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим 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 ницерголина.

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

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 288 нм и минимум при 251 нм. В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 2 мг субстанции в 2 мл серной кислоты концентрированной; должно появиться синее окрашивание.

**Удельное вращение.** От +4,8 до +5,8 в пересчёте на сухое вещество (5 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 0,5 г субстанции в 10 мл спирта 96 % не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном 5 подходящего цвета (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 34,02 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Буферный раствор.* Растворяют 21,21 г тетрабутиламмония гидросульфата в 225 мл раствора калия дигидрофосфата, доводят рН раствора калия гидроксида раствором 30 % до 7,50 ±0,05. Раствор переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объём раствора раствором калия дигидрофосфата до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 2:300:700

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—вода—ацетонитрил 2:300:700.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска)субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ацетонитриле 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 ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси D, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2 мг стандартного образца ницерголина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В, С, D, F и Н, в 2 мл ацетонитрила.

*Раствор для идентификации пиков.* Содержимое флакона стандартного образца ницерголина для идентификации пиков, содержащего примесь I, растворяют в 1 мл ацетонитрила.

Примечание

Примесь А: [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-метокси-4,7-диметил-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндол[4,3-fg]хинолин-9-ил]метил-5-хлорпиридин-3-карбоксилат, CAS 38536-28-6.

Примесь В: [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-метокси-7-метил-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндол[4,3-*fg*]хинолин-9-ил]метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат, CAS 35264-46-1.

Примесь С: [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-метокси-4,7-диметил-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндол[4,3-*fg*]хинолин-9-ил]метанол, CAS 35155-28-3.

Примесь D: 5-бромпиридин-3-карбоновая кислота, CAS 20826-04-4.

Примесь F: [(6a*R*,9*S*,10a*S*)-10a-метокси-4,7-диметил-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндол[4,3-*fg*]хинолин-9-ил]метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат.

Примесь H: [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-метокси-4-метил-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндол[4,3-*fg*]хинолин-9-ил]метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат.

Примесь I: [(6a*R*,6aʹ*R*,9*R*,9ʹ*R*,10a*S*,10aʹ*S*)-9ʹ-({[(5-бромпиридин-3-ил)карбонил]окси}метил)-10a,10aʹ-диметокси-7,7ʹ-диметил-4ʹ,6ʹ,6a,6aʹ,7,7ʹ,8,8ʹ,9,9ʹ,10,10ʹ,10a,10aʹ-тетрадекагидро-6*H*-4,5ʹ-бииндол[4,3-*fg*]хинолин-9-ил]метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 288 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3 | 100 | 0 |
| 3 – 30 | 100→70 | 0→30 |
| 30 – 40 | 70→0 | 30→100 |
| 40 – 50 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси D, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, F и Н используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу ницерголина для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси D используется хроматограмма раствора стандартного образца примеси D. Для идентификации пика примеси I используется хроматограмма раствора для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Ницерголин – 1 (около 34 мин); примесь D – около 0,06; примесь С – около 0,1; примесь B – около 0,6; примесь H – около 0,8; примесь A – около 0,96; примесь F – около 1,1; примесь I – около 1,2.

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

Содержание примеси D в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси D на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси D на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси D, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси D в стандартном образце примеси D, %. |

*Допустимое содержание примесей*

Примесь D – не более 0,2 %.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %);

– площадь пика примеси А не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси Н не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика каждой из примесей С, F и I не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,2 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 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 0,002 %. 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».

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 43,8 ЕЭ на 1 мг ницерголина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % c концентрацией 10 мг/мл.

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

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

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл ацетона и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по первому перегибу на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 48,44 мг ницерголина C24H26BrN3O3.

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

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.