**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Эрготамина тартрат** | **ФС** |
| ***Ergotamini tartras*** | **Взамен ФС 42-617-95** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Эрготамина тартрат - бис[(6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-бензил-10b-гидрокси-2-метил-3,6-диоксооктагидро-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] (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат, получаемый из рожков спорыньи эрготаминового штамма – *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne*,* stamm Ergotamini, сем. спрорыньевых - *Clavicipitaceae*, класс сумчатые грибы – *Ascomycetes*, применяемый для производства лекарственных препаратов.



|  |  |
| --- | --- |
|  (С33Н35N5O5)2·C4H6O6 | М.м. 1313,4 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 100,5 % эрготамина тартрата (С35Н35N5O5)2·C4H6O6 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Кристаллический порошок белого цвета или белого со слегка сероватым или желтоватым оттенком.

\*Разлагается на свету, неустойчив при температуре выше +10 °С.

**Растворимость**. Мало и медленно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде и хлороформе.

**Подлинность**

***ИК-спектрометрия.*** 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 эрготамина тартрата. Для определения испытуемую субстанцию и стандартный образец эрготамина тартрата раздельно растирают с 0,2 мл метанола и затем с калия бромидом в соответствии с требованиями ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*.*

***Спектрофотометрия***. УФ-спектр 0,002 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при (318±3) нм и минимум поглощения при (272±2) нм. В соответствии с требованиями ОФС «Спектрометрия в УФ и видимой областях».

1. ***Качественная реакция****.* 0,002 г субстанции растворяют в 5 мл винной кислоты раствора 2 % свежеприготовленного, добавляют 4,5 мл воды и перемешивают. К 1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл диметиламинобензальдегида раствора (реактив Олпорта) и перемешивают; должно наблюдаться темно-синее окрашивание.

2. ***Качественная реакция.***  1 мл 1 % раствора субстанции в спирте 70 % должен давать реакцию на тартраты. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

**Удельное вращение**. От -150,0 до -160,0 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Поляриметрия».

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции количественно переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл винной кислоты раствора 1 % и тщательно перемешивают, прибавляют 0,5 г натрия гидрокарбоната и осторожно перемешивают. Затем прибавляют 10 мл хлороформа, свободного от этанола, энергично встряхивают, оставляют до четкого разделения слоёв и затем хлороформный слой фильтруют через бумажный фильтр диаметром 5 см, предварительно смоченный хлороформом, свободным от этанола, в мерную колбу вместимостью 50 мл.

Извлечение эрготамина повторяют еще два раза хлороформом, свободным от этанола, порциями по 10 мл и три раза порциями по 5 мл, каждый раз фильтруя через тот же фильтр в ту же колбу. Края фильтра должны быть тщательно промыты последними порциями хлороформа. Величину удельного вращения эрготамина в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$\left[α\right]\_{D}^{20}=\frac{α∙50∙100}{m∙0,8854∙1∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | $$α$$ | − | измеренный угол вращения, в градусах; |
|  | 1 | − | толщина слоя, дм; |
|  | *m* | − | навеска субстанции, г; |
|  | *0,8854* | − | коэффициент пересчёта эрготамина тартрат на эрготамин;. |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании субстанции, %. |

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Растворитель .*Вода—Ацетонитрил – вода 10 : 90.

*Подвижная фаза (ПФ*) *А*. Ацетонитрил для хроматографии—раствор А 10:90.

*Подвижная фаза (ПФ*) *Б*. Ацетонитрил для хроматографии—раствор А 80:20.

*Раствор А.* Около 1,0 г калия дигидрофосфата и 2,0 г натрия пропан-1-сульфонат моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 4,3 с помощью фосфорной кислоты разведенной 10 %, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Около 30 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл смеси растворителей, доводят объём раствора той же смесью до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 3 мг (точная навеска) эрготамина для проверки пригодности системы, содержащий примеси А, В и С, растворяют в 5,0 мл смеси растворителей. В случае определения примеси В раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч.

*Условия хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 50 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный (С18); 1,8 мкм |  |
| Скорость потока, мл/мин | 1,5  |  |
| Детектор | спектрофотометрический |  |
| Температура, колонки °С | 15 |  |
|  | Длина волны, нм | 240 |
| Объём пробы, мкл | 1  |  |
|  | Программа градиента |  |
|  | Время, мин | ПФ А, об.% | ПФ В, об.% |  |
|  | 0→7 | 80→50 | 20→50 |  |

Относительные времена удерживания соединений: эрготамин - 1 (около 3 мин); примесь А – около 0,9, примесь В - около 1,1; примесь С – около 1,2.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме стандартного раствора выполняются следующие условия:

- разрешение между пиками эрготамина и примеси А должно быть не менее 1,5;

- отношение сигнал/шум для пика эрготамина должно быть не менее 10;

- фактор асимметрии пика эрготамина должно быть не более 2;

- относительное стандартное отклонение площади пика эрготамина должно быть не более 2 % (6 введений);

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику эрготамина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей:* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примеси С - не более 0,4 %;

- примесей А и В - не более 0,2 % (для каждой примеси);

- любой неиндентифицированной примеси - не более 0,1 %.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножаются на соответствующий поправочный коэффициент: 1,3.

Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых составляет менее 0,05 %.

Примечание.

Примесь А: (6aR,9S)-N-[(2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-methyl-3,6-dioxooctahydro-8H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-2-yl]-9-hydroxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide (8-hydroxyergotamine)], CAS 72170-28-6;

примесь В: 6aR,9S)-N-[(2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-methyl-3,6-dioxooctahydro-8H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-2-yl]-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide (ergotaminine), CAS 639-81-6;

примесь С: (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-2-ethyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooctahydro-8*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (ergostine), CAS 2854-38-8.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 5,0 %. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С и остаточном давлении 60 мм рт.ст (6кПа) до постоянной массы в соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании» (способ 2).

**Микробиологическая чистота**.В соответствии стребованиямиОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах».

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,02 М раствором хлорной кислоты до зелёного окрашивания. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М хлорной кислоты соответствуют 0,01313 г эрготамина тартрата.

**Хранение**. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств».