**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метилэргометрина малеат** |  | **ФС** |
| **Метилэргометрин** |  |  |
| **Methylergometrini maleas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*S*)-1-Гидроксибутан-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамида (2*Z*)-бут-2-ендиоат | |
|  | |
| C20H25N3O2·C4H4O4 | М.м. 455,5 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метилэргометрина малеата C20H25N3O2·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в воде, мало растворим в этаноле.

**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 метилэргометрина малеата.

**Удельное вращение.** От + 44 до + 50 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Поляриметрия»).

**pH.** От 4,4 до 5,2 (0,02 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от действия света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2 г аммония карбамата, растворяю в воде и доводят объем тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).*Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 15 мл ПФБ и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца метилэргометрина для проверки пригодности системы (содержит примеси А, В, С, D, Е, F, G, Н и I) растворяют в 1,0 мл смеси ПФБ—вода 30:70.

Примечание

Примесь А: (6a*R*,9*R*)-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоновая кислота, CAS 82-58-6.

Примесь B: (6a*R*,9*S*)-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоновая кислота, CAS 478-95-5.

Примесь С: (6a*R*,9*R*)-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 478-94-4.

Примесь D: (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*S*)-1-гидроксипропан-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 60-79-7.

Примесь Е: (6a*R*,9*S*)-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 2889-26-1.

Примесь F: (6a*R*,9*S*)-*N*-[(2*S*)-1-гидроксипропан-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 479-00-5.

Примесь G: (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*S*)-1-гидроксибутан-2-ил]-4,7-диметил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 361-37-5.

Примесь Н: (6a*R*,9*S*)-*N*-[(2*S*)-1-гидроксибутан-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 29477-88-1.

Примесь I: (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*R*)-1-гидроксибутан-2-ил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоксамид, CAS 724767-21-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 310 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 85 | 15 |
| 2–7 | 85 → 65 | 15 → 35 |
| 7–12 | 65 | 35 |
| 12–17 | 65 → 20 | 35 → 80 |
| 17–19 | 20 | 80 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу метилэргометрина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Метилэргометрин – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,5; примесь С – около 0,6; примесь D – около 0,7; примесь I – около 1,1; примесь Е – около 1,14; примесь F – около 1,2; примесь G – около 1,3; примесь Н – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками метилэргометрина и примеси I должно быть не менее 3;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси I и примеси Е должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси I не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей А, В, D, Е, F, G и H не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 105 °С.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 1750 ЕЭ на 1 мг метилэргометрина малеата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной 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 45,55 мг метилэргометрина малеата C20H25N3O2·C4H4O4.

**Хранение**. В защищенном от света месте.

\*Приводится для информации.