МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бромокриптина мезилат** |  | **ФС.2.1.0639** |
| **Бромокриптин** |  |  |
| **Bromocriptini mesilas** |  | **Взамен ВФС 42-1274-82** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C32H40BrN5O5·CH4SO3 | М.м. 750,70 |
| [22260-51-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(6a*R*,9*R*)-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-карбоксамида метансульфонат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более бромокриптина мезилата 101,0 % C32H40BrN5O5·CH4SO3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого до белого с серовато-кремовым оттенком мелкокристаллическийпорошок.

\*Гигроскопичен. Чувствителен к свету.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия*(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бромокриптина мезилата.

2. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10,0 мг субстанции, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

Раствор хранят в защищённом от света месте.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10 мл метанола и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 380 нм должен иметь максимум при 305 нм и минимум при 270 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 120 до 135 в пересчёте на сухое вещество.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +95 до +105 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в смеси метанол-метиленхлорид 1:1, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В5, BY5 или Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН раствора. От 3,1 до 3,8 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл, помещают 0,2 г субстанции, растворяют в 4 мл метанола и доводят объём раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки.

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

Все растворы, содержащие бромокриптина мезилат, защищают от действия света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,791 г аммония карбоната, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,500 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором рН 2,0 до метки.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца бромокриптина мезилата для проверки пригодности системы, содержащего примеси A и B, растворяют в 1,0 мл растворителя.

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 [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 [65700-36-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 120 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 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 сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу бромокриптина мезилата для проверки пригодности системы.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,02 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %), и площадь только одного такого пика может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 4,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают до постоянной массы 0,5 г (точная навеска) субстанции при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 20 мм рт. ст. (2,66 кПа).

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания субстанции 1 г, 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,5 г (точная навеска) субстанции в 80 мл смеси уксусной кислоты безводной—уксусный ангидрид 1:7 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 75,07 мг бромокриптина мезилата C32H40BrN5O5S·CH4SO3.

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.