МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Каберголин** |  | **ФС.2.1.0599** |
| **Каберголин** |  |  |
| **Cabergolinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C26H37N5O2 | М.м. 451,60 |
| [81409-90-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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.

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 каберголина.

Если спектры различаются, 50 мг испытуемой субстанции и 50 мг фармакопейного стандартного образца по отдельности растворяют в 1 мл спирта 96 %, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика каберголина на хроматограмме раствора стандартного образца каберголина (раздел «Родственные примеси»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**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. Раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—ацетонитрил—буферный раствор 2:160:840.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, 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 1,0 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 [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 [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 [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 [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.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика каждой из примесей В и D не должна превышать 0,5 площади пика каберголина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь пика каберголина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

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

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

**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 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца каберголина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор 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 фармакопейного стандартного образца каберголина, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце каберголина, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте, при температуре от 2 °C до 8 °С, в плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.