**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ницерголин** |  | **ФС.2.1.0530** |
| **Ницерголин** |  |  |
| **Nicergolinum** |  | **Взамен ФС 42-3284-96** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C24H26BrN3O3 | М.м.484,39 |
| [27848-84-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(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.

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

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца ницерголина.

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) 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.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 288 нм и минимум при 251 нм.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 133 до 137°С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От +4,8 до +5,8 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (5 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

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

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 21,21 г тетрабутиламмония гидросульфата в 225 мл калия дигидрофосфата растворе 0,25 М и доводят значение рН калия гидроксида раствором 30 % до 7,5, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объём раствора калия дигидрофосфата раствором 0,034 % 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.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мгсубстанции, 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.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца ницерголина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В, С, D, F и Н, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца ницерголина для идентификации пиков, содержащего примесь I, в 1 мл ацетонитрила.

Примечание

Примесь А: {[(6a*R*,9*R*,10a*S*)-4,7-диметил-10a-метокси-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-ил]метил}(5-хлорпиридин-3-карбоксилат) [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 [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 [35155-28-3].

Примесь D: 5-бромпиридин-3-карбоновая кислота [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 [58001-19-7].

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 [192504-81-7].

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

*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.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, F и Н используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси D используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси D. Для идентификации пика примеси I используется хроматограмма раствора для идентификации.

*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.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %);

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

- площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 0,1 %);

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

- площадь пика каждой из примесей С, F, 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 0,1 %);

- сумма площадей 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 основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,4 г (точная навеска) субстанции 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 герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.