МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Прамипексола дигидрохлорид ФС**

**моногидрат**

**Прамипексол**

**Pramipexoli dihydrochloridum**

**monohydricum Вводится впервые**

(6*S*)-*N*6-Пропил-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамина дигидрохлорид моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C10H17N3S·2HCl·H2O | М.м. 302,26 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % прамипексола дигидрохлорида C10H17N3S·2HClв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

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

**Подлинность**

*1.* *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 прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

*2.* *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Угол вращения.** От –65 ° до –69,5 ° (1 % раствор субстанции в метаноле при длине кюветы 1 см, ОФС «Поляриметрия»).

 **Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 0,1 г субстанции в 10 мл воды не должна превышать эталон сравнения I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

 **Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

 **pH.** От 2,8 до 3,4 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**.

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

***1. Примесь D.***

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—этанол—гексан 0,1:15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 6 мг субстанции, растворяют в 5 мл этанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца прамипексола примеси D.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг стандартного образца прамипексола примеси D ((6*R*)-*N*6-Пропил-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин, CAS 104632-28-2), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 75 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствора сравнения, раствор стандарного образца прамипексола примеси D и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Прамипексол – 1 (около 11 мин); примесь D – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца прамипексола примеси D *разрешение (R)* между пиком прамипексола и примесью D должно быть не менее 5.

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) прамипексола должен быть не более 2,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

***2. Другие примеси.***

*Буферный раствор.* Растворяют 5 г натрия октансульфоната моногидрата, 9,1 г калия дигидрофосфата в воде и доводят значение рН фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75 мг субстанции, растворяют в растворителе 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 растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* 75 мг стандартного образца прамипексола для проверки пригодности (содержащей примеси А,В и С) растворяют в 5,0 мл растворителя.

Примечание.

Примесь А: (6*S*)-4,5,6,7-Тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин, 106092-09-5;

 примесь В: (6*S*)-*N*2,*N*6-Дипропил-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин, CAS 1246815-83-7;

 примесь С: *N*6,*N*6'-(2-Метилпентан-1,3-диил)бис[(6*S*)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин, CAS 1973461-14-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 264 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0– 15 | 60→20 | 40→80 |
| 15 – 20 | 20→60 | 80→40 |

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 системыи прилагаемая к стандартному образцу прамипексола для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Прамипексол – 1 (около 6 мин); примесь А – около 0,7; примесь В – около 1,5; примесь С – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиком прамипексола и примесью А должно быть не менее 6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков каждой из примесей А, B и C не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Вода.** От 4,5 % до 7 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**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. 2. Другие примеси» со следующими изменениями.

 *Раствор стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 *Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 7,5 мг стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата, 4 мг стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм. |

 Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата и испытуемый раствор.

 *Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками прамипексола и примеси А должно быть не менее 6;

 – *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) прамипексола должен быть не более 2.

 На хроматографе раствора стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата *относительное стандартное отклонение* площади пика прамипексола должно быть не более 1 % (6 определений).

 Содержание прамипексола дигидрохлорида C10H17N3S·2HClв субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика прамипексола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика прамипексола на хроматограмме раствора стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |
|  | *P* | – | содержание прамипексола дигидрохлорида в стандартном образце прамипексола дигидрохлорида моногидрата, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.