МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Прамипексола дигидрохлорид, ФС**

**таблетки**

**Прамипексол,**

**таблетки**

**Pramipexoli dihydrochloridum,**

**tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат прамипексола дигидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества прамипексола дигидрохлорида моногидрата C10H17N3S·2HCl·H2O.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика прамипексола на хроматограмме раствора стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с использованием диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика прамипексола на хроматограмме раствора стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

***1. Энантиомерная чистота (примесь D)***.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диэтиламин—этанол—гексан 1:150:850.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 6 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 5 мл этанола, перемешивают в течение 15 мин, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 1 мг стандартного образца примеси D помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 3 мл ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Примечание.

Примесь D: (6*R*)-*N*6-Пропил-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин, CAS 104632-28-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Прамипексола – 1 (около 12 мин); примесь D – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками прамипексола и примеси D должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика* (*AS*) прамипексола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика прамипексола не должно превышать 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику прамипексола, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика прамипексола должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика прамипексола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

***2. Другие примеси.***

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил 500:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 1:4.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 2 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, перемешивают в течение 15 мин, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 1 мг стандартного образца прамипексола для проверки пригодности системы, содержащего примеси А, В и С, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А:(6*S*)-4,5,6,7-Тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин, CAS 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 для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 264 нм; |
| Объём пробы | 200 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 60 → 20 | 40 → 80 |
| 15 – 25 | 20 → 60 | 80 → 40 |
| 25 – 30 | 60 | 40 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Прамипексол – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,7; примесь В – около 1,4; примесь С – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками прамипексола и примеси А должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика* (*AS*)прамипексола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика прамипексола не должно превышать 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику прамипексола, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика прамипексола должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В и С 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 более чем в 5 раз площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 20 раз площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 400:600.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации прамипексола дигидрохлорида моногидрата около 5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 70 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата:

- *фактор асимметрии пика* (*AS*)прамипексола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика прамипексола не должно превышать 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику прамипексола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание прамипексола дигидрохлорида моногидрата в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25·5·F}{S\_{0}∙L∙500·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L·80}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика прамипексола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика прамипексола на хроматограмме раствора стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в стандартном образце прамипексола дигидрохлорида моногидрата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество прамипексола дигидрохлорида моногидрата в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Однородность дозирования» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 2 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, перемешивают в течение 15 мин, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

Содержание прамиепексола дигидрохлорида моногидрата C10H17N3S·2HCl·H2O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100·20·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙500·20·5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика прамипексола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика прамипексола на хроматограмме раствора стандартного образца прамипексола дигидрохлорида моногидрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца прамипексола гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в стандартном образце прамипексола дигидрохлорида моногидрата, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество прамипексола дигидрохлорида моногидрата в одной таблетке, мг. |

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