**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ропинирола гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Ропинирол** |  |  |
| ***Ropiniroli hydrochloridum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 4-[2-(Дипропиламино)этил]-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она гидрохлорид | |
|  | |
| C16H24N2O∙HCl | М.м. 296,84 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ропинирола гидрохлорида C16H24N2O∙HCl в пересчёте на безводное вещество.

**Описание**. Белый или желтоватый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в гептане.

**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 ропинирола гидрохлорида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания ропинирола на хроматограмме раствора стандартного образца ропинирола гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

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

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В химический стакан вместимостью 1 л помещают 3,85 г аммония ацетата, растворяют в 950 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 2,5±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 4 мл ПФБ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу на 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 7,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A и около 5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 16 мл ПФБ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу на 25 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, 4,0 мл ПФБ и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для идентификации пика примеси D.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца ропинирола для идентификации пиков 1 (содержит примесь D) растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков примесей* *G и H.* В мерную колбу вместимостью 5,0 мл помещают 5 мг стандартного образца ропинирола для идентификации пиков 2 (содержит примеси G и H) растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пика примеси E.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца ропинирола для идентификации пиков 3 (содержит примесь E) растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 4-[2-(дипропиламино)этил]-1*H*-индол-2,3-дион, CAS 102842-51-3.

Примесь D: 4-[2-(пропиламино)этил]-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он, CAS 173990-76-6.

Примесь E4-[2-(дипропиламино)этил]-3-метилиден-1,3-дигидро-1*H*-индол-2-он, CAS –.

Примесь G: 4-[2-(дипропиламино)этил]-1*H*-индол, CAS 76149-15-0.

Примесь H: (3*Z*)-4-[2-(дипропиламино)этил]-3-(гидроксиимино)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он, CAS –.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм. |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-15 | 92 | 8 |
| 15-30 | 92→80 | 8→20 |
| 30-50 | 80→60 | 20→40 |
| 50-75 | 60 | 40 |

Хроматографируют раствор для идентификации пика примеси E, раствор для идентификации пиков примеси G и H, раствор для идентификации пика примеси D, раствор сравнения, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор Б.

*Идентификация примесей*. Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу ропинирола для идентификации пика 1 и хроматограмма раствора для идентификации пика примеси D используются для идентификации пика примеси D; хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу ропинирола для идентификации пиков 2 и хроматограмма раствора для идентификации пиков примесей G и H используются для идентификации пиков примеси G и H; хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу ропинирола для идентификации пика 3 и хроматограмма раствора для идентификации пика примеси E используются для идентификации пика примеси E

*Относительное время удерживания соединений.* Ропинирол – 1 (около 30 мин); примесь D – около 0,5, примесь A – около 0,9, примесь E – около 1,1; примесь H – около 1,2; примесь G – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и ропинирола должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ропинирола должно быть не менее 60.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 2,7; примесь H – 0,5.

Содержание примеси А в субстанции в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ропинирола на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца ропинирола гидрохлорида , мг; |
|  | *P* | − | содержание ропинирола гидрохлорида в стандартном образце ропинирола гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– каждой из примесей A, D, E, G и H – не более 0,15 %;

– любая другая примесь – не более 0,10 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают примеси менее 0,05 %.

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

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

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условия испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза***.** ПФБ—ПФА 190:810

Хроматографируют раствор стандартного образца ропинирола гидрохлорида и испытуемый раствор Б.

*Раствор стандартного образца ропинирола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ропинирола гидрохлорида, растворяют в 4 мл ПФБ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

Содержание ропинирола гидрохлорида C16H24N2O∙HCl в субстанции в процентах *(Х)* в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ропинирола на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ропинирола на хроматограмме раствора стандартного образца ропинирола гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ропинирола гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание ропинирола гидрохлорида в стандартном образце ропинирола гидрохлорида, %. |

**Хранение**. В плотно укупоренной упаковке.