**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Прамипексола дигидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0622** |
| **Прамипексол** |  |  |
| **Pramipexoli dihydrochloridum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C10H17N3S·2HCl·H2O | М.м. 302,26 |
| [191217-81-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % прамипексола дигидрохлорида C10H17N3S·2HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**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.

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 прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –65 до –69,5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле при длине кюветы 1 см, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

**pH раствора.** 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 1:150:850.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 6,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл этанола 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Готовят раствор фармакопейного стандартного образца примеси D ((6*R*)-*N*6-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин, [104632-28-2]) в ПФ с концентрацией 0,2 мг/мл. 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.

*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 пика прамипексола. |

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

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и прамипексола 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 пика прамипексола 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 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 3,00. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил500:500.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора 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.* Растворяют 7,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца прамипексола для проверки пригодности системы, содержащего примеси A, В и С, 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, [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, [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; |
| Время регистрации хроматограммы | 2,5-кратное от времени удерживания пика прамипексола. |

*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.

*Относительное время удерживания соединений*. Прамипексол – 1 (около 6 мин); примесь A – около 0,7; примесь B – около 1,5; примесь C – около 1,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В и С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системыи хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу прамипексола для проверки пригодности системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика прамипексола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика прамипексола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Вода.** От 4,5 % до 7,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

*Азотной кислоты раствор 3 М.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 290,7 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

Растворяют 0,12 г (точная навеска) субстанции в 150 мл воды, прибавляют 10,0 мл азотной кислоты раствора 3 М и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 14,213 мг прамипексола дигидрохлорида C10H17N3S·2HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.