**Дипиридамол ФС**

**Дипиридамол**

**Dipyridamolum Вводится впервые**

2,2',2'',2'''-{[4,8-Ди(пиперидин-1-ил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2,6-диил]динитрило}тетраэтанол



|  |  |
| --- | --- |
| C24H40N8O4 | М.м. 504,6 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % дипиридамола C24H40N8O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Желтый или ярко-желтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в спирте 96%, мало или очень мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектр* (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 дипиридамола.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаз А (ПФА).* Около 1,0 г калия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 0,5 М до 7,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца дипиридамола для идентификации пиков растворяют в 1,0 мл метанола.

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

Примечание.

Примесь А: 2,2'-{[4,6,8-Три(пиперидин-1-ил)пиримидо[5,4-d] пиримидин-2-ил]нитрило}диэтанол, CAS 16982-40-4;

примесь В: 2,2',2'',2''',2'''',2'''''-{[8-(Пиперидин-1-ил)пиримидо[5,4-d] пиримидин-2,4,6-триил]тринитрило}гексаэтанол, CAS 16908-47-7;

примесь С: 2,2'-{[4,8-Ди(пиперидин-1-ил)-6-хлорпиримидо[5,4-d] пиримидин-2-ил]нитрило}диэтанол, CAS 54093-92-4;

примесь D: 2,2'-({6-[(2-Гидроксиэтил)амино]-4,8-ди(пиперидин-1-ил) хлорпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил}нитрило)диэтанол, CAS 1176886-12-6;

примесь Е: 2,2',2'',2'''-{[6,8-Ди(пиперидин-1-ил)пиримидо[5,4-d] пиримидин-2,4-диил]динитрило}тетраэтанол, PubChem 76968960;

примесь F: 2,2',2'',2'''-({4-[(2-Гидроксиэтил)амино]-8-(пиперидин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил}динитрило)тетраэтанол, CAS 60286-30-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10,0 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 295 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 29 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 40 | 60 |
| 5–19 | 40→5 | 60→95 |
| 19–24 | 5→40 | 95→60 |
| 24-29 | 40 | 60 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Дипиридамол – 1 (около 8 мин); примесь В – около 0,2, примесь F – около 0,3, примесь D – около 0,9, примесь Е – около 1,3, примесь С – около 1,6, примесь А – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

˗ *разрешение (R)* между пиками примеси D и дипиридамола должно быть не менее 2,0;

˗ *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси В и примеси F должно быть не менее 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножаются на 1,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примеси А, примеси В и примеси С не должны превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площади пиков примеси D и примеси Е не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в течении 3 ч при температуре 105±5 °С .

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). К 0,1 г (точная навеска) субстанции прибавляют в 10 мл воды, интенсивно встряхивают и фильтруют через бумажный фильтр. Фильтр промывают 5,0 мл воды и доводят объем раствора до 15,0 мл водой.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 5,9 ЕЭ на 1 мг дипиридамола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией 10 мг дипиридамола в 1 мл 96% этилового спирта.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют 70 мл метанола и титруют хлорной кислоты раствором 0,1 М. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»)

Параллельно проводят контрольный опыт

1 мл хлорной кислоты раствора 0,1М соответствует 50,46 мг дипиридамола C24H40N8O4

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

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов парентерального применения.