МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дипиридамол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Дипиридамол, таблетки** |  |  |
| **Dipyridamoli tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дипиридамол, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дипиридамола C24H40N8O4.

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

**Подлинность**

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

*2.* *Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца дипиридамола в области от 250 до 450 нм должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество дипиридамола, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 750 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации дипиридамола около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца дипиридамола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дипиридамола, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца дипиридамола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 282 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество дипиридамола C24H40N8O4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙ 750∙F∙P}{A\_{0}∙100∙10∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,75}{A\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца дипиридамола; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дипиридамола, мг; |
|  | *P* | − | содержание дипиридамола в стандартном образце дипиридамола, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | − | заявленное количество дипиридамола в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) дипиридамола C24H40N8O4.

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

Все растворы хранят в защищенном от света месте и готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г калия дигидрофосфата 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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г дипиридамола, прибавляют 70 мл метанола, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*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 (содержит дипиридамол и примеси А, В, С, D, Е и F) 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.

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 | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 295 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 40 | 60 |
| 5 – 19 | 40 → 5 | 60 → 95 |
| 19 – 24 | 5 | 95 |
| 24 – 28 | 5 → 40 | 95 → 60 |
| 28 – 32 | 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 12 мин); примесь B – около 0,2, примесь F – около 0,3, примесь D – около 0,9, примесь E – около 1,3, примесь C – около 1,4, примесь A – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

˗ *разрешение (RS)* между пиками примеси D и дипиридамола должно быть не менее 1,0;

˗ *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси B и примеси F должно быть не менее 3.

На хроматограмме раствора сравнения:

*-* *фактор асимметрии* *пика (AS)* дипиридамола должен быть не более 3;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика дипиридамола должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика каждой из примесей А, В и С не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика каждой из примесей D и Е не должна 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 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования .** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

Все растворы хранят в защищенном от света месте и готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА—ПФБ 1:2.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца дипиридамола*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дипиридамола, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика дипиридамола. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дипиридамола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дипиридамола:

*-* *фактор асимметрии* *пика (AS)* дипиридамола должен быть не более 2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика дипиридамола должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*-* *эффективность* *хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику дипиридамола, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание дипиридамола C24H40N8O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙25∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙1∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дипиридамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дипиридамола на хроматограмме раствора стандартного образца дипиридамола; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дипиридамола, мг; |
|  | *P* | − | содержание дипиридамола в стандартном образце дипиридамола, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дипиридамола в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».