МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дипиридамол, суспензия для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Дипиридамол, суспензия для приёма внутрь** |  |  |
| **Dipyridamoli suspensio ad usum peroralem** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дипиридамол, суспензия для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дипиридамола C24H40N8O4.

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

**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* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 450 нм должен иметь максимумы при 230, 285 и 405 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл испытуемого раствора (раздел «Количественное определение»), прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора метанолом до метки.

**pH.** От 5,6 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Седиментационная устойчивость.** В соответствии с ОФС «Суспензии».

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

Все растворы защищают от света и готовят непосредственно перед применением.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 0,5 М до 7,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 50 мг дипиридамола, прибавляют 1 г натрия хлорида, 20 мл воды, взбалтывают, прибавляют 90 мл метанола, взбалтывают, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом 50 % до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца дипиридамола для идентификации пиков (содержит дипиридамол и примеси А, В, С, D, Е, F) в 1 мл метанола 50 %.

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, CAS 2365420-11-5.

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 | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 295 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*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 разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Дипиридамол – 1 (около 7 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.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, D, Е и F используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу дипиридамола для идентификации пиков примесей.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками дипиридамола и примеси D должно быть не менее 2,0.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В и С не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика дипиридамола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей D и Е не должна превышать площадь пика дипиридамола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика дипиридамола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика дипиридамола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика дипиридамола на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Извлекаемый объём.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг дипиридамола, прибавляют 1 г натрия хлорида, 20 мл воды, взбалтывают, прибавляют 90 мл метанола, взбалтывают, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом 50 % до метки.

*Раствор стандартного образца дипиридамола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца дипиридамола, растворяют в метаноле 50 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом 50 % до метки.

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 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дипиридамола должно быть не более 1,5 % (6 определений).

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика дипиридамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дипиридамола на хроматограмме раствора стандартного образца дипиридамола; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дипиридамола, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание дипиридамола в стандартном образце дипиридамола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество дипиридамола в препарате, мг/мл. |

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