**Лоперамида гидрохлорид, таблетки ФС**

**Лоперамид, таблетки**

**Loperamidi hydrochloridum, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лоперамида гидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лоперамида гидрохлорида C29H33ClN2O2·HCl.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия*

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 7 мг лоперамида гидрохлорида, встряхивают с 25,0 мл метанола в течение 10 мин и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида*. Около 7 мг стандартного образца лоперамида гидрохлорида растворяют в 25,0 мл метанола.

*Раствор сравнения.* Метанол.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 255 до 300 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида.

**Растворение**. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**\*Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы защищают от света.

*Буферный раствор А.* Около 1,5 г тетрабутиламмония гидросульфата и 1,5 г натрия дигидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б.* Около 5,0 г тетрабутиламмония гидросульфата и 5,0 г натрия дигидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил ‒ буферный раствор А 1:9.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор Б ‒ ацетонитрил 3:7.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 25 мг лоперамида гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл ПФБ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 25 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца лоперамида гидрохлоридапомещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл ПФБ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 50 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хромато-графической системы.* Около 5,0 мг стандартного образца примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл ПФБ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФБ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца лоперамида гидрохлоридапомещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл ПФБ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 25 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание.

Примесь F: (1*r*,4*s*)-4-Гидрокси-1-[4-(диметиламино)-4-оксо-3,3-дифенилбутил]-4-(4-хлорфенил)-1λ5-пиперидин-1-илий-1-олат, CAS 106900-12-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–25 | 100→50 | 0→50 | Линейный градиент |
| 25–30 | 50→100 | 50→0 | Линейный градиент |
| 30–35 | 100 | 0 | Изократический |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида:

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

‒ *фактор асимметрии* пика (*AS*) лоперамида должен быть не более 2,0;

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Лоперамид – 1 (около 20 мин); примесь С ‒ около 0,10; примесь D ‒ около 0,80; примесь F ‒ около 1,09; примесь H ‒ около 1,24.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца лоперамида гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание лоперамида гидрохлорида в стандартном образце лоперамида гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество лоперамида гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

‒ единичная примесь – не более 0,5 %;

‒ сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики растворителей, пики примесей C, D, Н и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ.

*Фосфорная кислота разведенная.* Доводят воду до значения рН 2,0 ±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил ‒ фосфорная кислота разведенная 33:67.

*Растворитель.* Ацетонитрил ‒ фосфорная кислота разведенная 2:3.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации лоперамида гидрохлорида около 40 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида*. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лоперамида гидрохлоридапомещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 0,46 см, силикагель цианосилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Предколонка | 1,3 × 0,46 см, силикагель цианосилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида:

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика лоперамида должно быть не более 3,0 % (6 определений);

‒ *фактор асимметрии* пика (*AS*) лоперамида должен быть не более 2,5;

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

Содержание лоперамида гидрохлорида C29H33ClN2O2·HCl в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика лоперамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца лоперамида гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лоперамида гидрохлорида в стандартном образце лоперамида гидрохлорида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание лоперамида гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Однородность дозирования» со следующими изменениями. Все растворы защищают от света.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 20 мг лоперамида гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание лоперамида гидрохлорида C29H33ClN2O2·HClв таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

**Хранение**. В сухом, защищённом от света месте.

\*В случае, если содержание какой-либо неидентифицированной примеси или их сумма влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют «Раствор плацебо». Для приготовления плацебо используют навески всех вспомогательных веществ в том же соотношении, как и при приготовлении препарата. Для проведения испытания готовят «Раствор плацебо» по той же схеме, как описано для «Испытуемого раствора».