**Лоперамида гидрохлорид ФС**

**Лоперамид**

**Loperamidi hydrochloridum Вводится впервые**

4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-*N*,*N*-диметил-2,2-дифенилбу­танамида гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C29H33ClN2O2·HCl | М.м. 513,5 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % лоперамида гидрохлорида C29H33ClN2O2·HCl в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в хлороформе, легко растворим или растворим в спирте 96 %, мало растворим или очень мало растворим в воде.

**Подлинность**. *1. ИК-спектрометрия.* 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 лоперамида гидрохлорида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида в области длин волн от 250 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в смеси 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – изопропиловый спирт 1:10 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца лоперамида гидрохлорида, растворяют в смеси 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – изопропиловый спирт 1:10 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 17 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор*. Около 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Около 10 мг стандартного образца лоперамида гидрохлорида для проверки пригодности системы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Примечание.*

Примесь А: 4-[4-гидрокси-4-(4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперидин-1-ил]-*N*,*N*-диметил-2,2-дифенилбутанамид, CAS 1391052-94-0;

примесь B: 1,1-бис[4-(диметиламино)-4-оксо-3,3-дифенилбутил]-4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ий (бромид), ChemSpider 32701266 (+), 27524718 (Br–);

примесь C: 4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин, CAS 39512-49-7;

примесь D: 4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-*N*,*N*-диметил-2,2-дифенилбутанамид, CAS 37743-41-2;

примесь E: 1,4-бис[4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-2,2-дифенилбутан-1-он, CAS 1426322-82-8;

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;

примесь G: (1*s*,4*r*)-4-гидрокси-1-[4-(диметиламино)-4-оксо-3,3-дифенилбутил]-4-(4-хлорфенил)-1λ5-пиперидин-1-илий-1-олат, CAS 109572-89-6;

примесь H: 4-[4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-ил]-*N*,*N*-диметил-2,2-дифенилбутанамид, CAS 61299-42-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–15 | 90→30 | 10→70 | Линейный градиент |
| 15–17 | 30 | 70 | Изократический |

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

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *отношение p/v* между пиками примеси G и примеси H должно быть не менее 1,5, где *p* – высота пика примеси G, *v –* высота от базовой линии до нижней точки линии перегиба между пиками;

– *отношение p/v* между пиками примеси E и примеси A должно быть не менее 1,5, где *p* – высота пика примеси E, *v –* высота от базовой линии до нижней точки линии перегиба между пиками.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,3; примесь D – 1,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков каждой из примесей A, B, C, D, E, F, G, H не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пиков любой неидентифицированной примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 1,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади пика лоперамида на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции с использованием эталонного раствора 2.

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

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

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

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 10 мл 5 % раствора ртути (II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 51,35 мг лоперамида гидрохлорида C29H33ClN2O2·HCl.

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

\*Приводится для информации.