**Толперизона гидрохлорид ФС**

**Толперизон**

**Tolperisoni hydrochloridum Вводится впервые**

(2*RS*)-2-Метил-1-(4-метилфенил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C16H23NO·HCl | М.м. 281,82 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % толперизона гидрохлорида C16H23NO·HCl в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в уксусной кислоте ледяной, легко растворим в воде и спирте 96 %, мало или очень мало растворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (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 рисунку спектра стандартного образца толперизона гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,25 г субстанции в 5 мл воды, свободной от углерода диоксида и прибавляют 0,2 мл йода раствора спиртового 5 %; должен образоваться осадок красно-коричневого цвета.

3.*Качественная реакция.* Растворяют 0,5 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 0,2 мл аммиака раствора 10 % и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1,5 мл азотной кислоты разведенной 16 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 167 до 175 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**\*\*Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 4,5 до 5,5 (5 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Пиперидина гидрохлорид.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Уксусной кислоты раствор 2 М—вода—метанол 0,1:10:90.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор готовят непосредственно перед нанесением на пластинку.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг пиперидина гидрохлорида, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 5,0 мкл раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,05 мкг), 5,0 мкл раствора сравнения (0,5 мкг) и 5,0 мкл испытуемого раствора (50 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают нингидрина раствором спиртовым и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции.

Зона адсорбции пиперидина на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

Все растворы использую свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 98 мл лимонной кислоты раствора 0,1 М, 2 мл динатрия гидрофосфата раствора 0,2 М и доводят объем раствора водой до метки. Доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,20±0,05.

Срок годности 7 суток при температуре от 2 до 8 °С.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 35:65.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 35:65. В 1 л полученного раствора растворяют 10 г натрия лаурилсульфат и фильтруют.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг предварительно выдержанной при 150 °С в течение 2 ч субстанции, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика толперизона. |

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 *разрешение (R)* между пиками толперизона и ближайшей примесью с площадью более двукратной площади пика толперизона на хроматограмме раствора сравнения должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) толперизона должен быть не более 1,5;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика толперизона должно быть не более 1,5 % (6 определений);

˗  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику толперизона, должна составлять не менее 7000 теоретических тарелок;

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

˗ площадь пика любой примеси не должна превышать двукратную площадь пика толперизона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

˗ суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика толперизона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

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

**Сульфаты.** Не более 0,005 %. (ОФС «Сульфаты», метод 1). Растворяют 2,0 г субстанции в 10 мл воды.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, 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».

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,75 ЕЭ на 1 мг толперизона гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 15 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) до перехода окраски в синий цвет.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,18 мг толперизона гидрохлорида C16H23NO·HCl.

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

\* Приводится для информации.

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