**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лоперамида гидрохлорид, таблетки жевательные** |  | **ФС** |
| **Лоперамид, таблетки жевательные** |  |  |
| **Loperamidi hydrochloridi masticatoriae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

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

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

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь F - не более 1,0 %;

– единичная неидентифицированная примесь - не более 0,25 %;

– сумма неидентифицированных примесей - не более 0,5 %.

***Примесь F***

*Растворитель.* Метанол—вода 40:60, доведенная до значения рН 3,0±0,05 фосфорной кислоты раствором 2 М.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 17,0 г тетрабутиламмония гидросульфата, расторяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 4 мг лоперамида гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 60 мл растворителя, перемешивают в течение 15 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют или центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор стандартного образца примеси F (А).* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

 *Раствор стандартного образца примеси F (Б).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси F (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 4 мг стандартного образца лоперамида гидрохлорида, растворяют в растворителе, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси F (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси F (Б) и доводят объём раствора растворителем 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 | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильныйэндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл;  |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика лоперамида. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Лоперамид – 1 (около 12 мин); примесь F – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками лоперамида и примеси F должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси F (Б):

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) примеси F должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси F должно быть не более 5,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси F, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

Содержание примеси F в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·G·P·25·2∙1}{S\_{0}·a\_{1}·L·50·10∙25}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·G·P}{S\_{0}·a\_{1}·L·250}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примеси F на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика примеси F на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F (Б); |
|  | *а1* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца примеси F, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси F в стандартном образце примеси F, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество лоперамида гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

***Другие примеси***

*Буферный раствор.* Растворяют 2,3 г аммония дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,20±0,05 фосфорной кислотой разведенной 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 450 мл буферного раствора и доводят объем раствора смесью ацетонтрил—метанол 1:3 до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 4 мг лоперамида гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывабт ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют или центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида (А).* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца лоперамида гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси F, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца лоперамида гидрохлорида (А) до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 219 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл;  |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика лоперамида. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Лоперамид – 1  (около 10 мин); примесь F – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками лоперамида и примеси F должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида (Б):

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

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

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику лоперамида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

Содержание единичной неидентифицированной примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G·50·10·1∙5}{S\_{0}·a\_{1}·L·25·50·100∙20}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G}{S\_{0}·a\_{1}·L·1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида (Б); |
|  | *а1* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *а0* | – | 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. |

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика лоперамида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Порошок одной растертой таблетки помещают  в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют или центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до концентрации лоперамида гидрохлорида около 0,04 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙F∙10}{S\_{0}∙L∙25∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙2,5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика лоперамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида (А); |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца лоперамида гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лоперамида гидрохлорида в стандартном образце лоперамида гидрохлорида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лоперамида гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл;  |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика лоперамида. |

Хроматографируют раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида и испытуемый раствор (А).

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

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) лоперамида должен быть не более 3,0;

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

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику лоперамида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика лоперамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида (А); |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца лоперамида гидрохлорида, мг; |
|  | *а1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, 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. Особые указания отсутствуют.