**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лоперамида гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0613** |
| **Лоперамид** |  |  |
| **Loperamidi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C29H33ClN2O2·HCl | М. м. 513,51 |
| [34552-83-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

**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.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС«Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца лоперамида гидрохлорида.

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.*

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М—2-пропанол 1:10.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца лоперамида гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца лоперамида гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца лоперамида гидрохлорида в области от 250 до 300 нм должны иметь минимумы и максимумы при одних и тех же длинах волн. В качестве раствора сравнения используют растворитель.

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 17 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца лоперамида гидрохлорида для проверки пригодности системы, содержащего примеси A, B, D, E, G и H, в 1 мл метанола и доводят объём раствора метанолом 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 [1391052-94-0].

Примесь B: 1,1-бис[4-(диметиламино)-4-оксо-3,3-дифенилбутил]-4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ий (бромид).

Примесь D: 4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-*N*,*N*-диметил-2,2-дифенилбутанамид [37743-41-2].

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

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 [109572-89-6].

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 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, % |
| 0–15 | 90 → 30 | 10 → 70 |
| 15–17 | 30 | 70 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Лоперамид – 1 (около 6 мин); примесь D – около 0,8; примесь G – около 1,20; примесь H – около 1,25; примесь E – около 1,45; примесь A – около 1,50; примесь B – около 1,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B, D, E, G и H используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу лоперамида гидрохлорида для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси G и примеси H должно быть не менее 1,5;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси E и примеси A должно быть не менее 1,5.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей B и D не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (не более 0,2 %);

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика лоперамида на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 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 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 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. (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,4 г (точная навеска) субстанции в 50 мл спирта 96 %, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.