**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Толперизона гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0487** |
| **Толперизон** |  |  |
| **Tolperisoni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C16H23NO·HCl | М.м. 281,82 |
| [3644-61-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.

\*Гигроскопичен.

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

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 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 2 мл аммиака раствора 10 % и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1,5 мл азотной кислоты разведённой 16 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 167 до 174 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

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

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

**Пиперидина гидрохлорид.** Не более 0,1 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Растворитель.* Сероуглерод—триметилпентан 1:3.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В делительную воронку помещают 5 мл полученного раствора, прибавляют 0,1 мл меди(II) сульфата раствора 5 %, 0,1 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и 4,8 мл растворителя. Полученный раствор взбалтывают в течение 30 мин, отстаивают, отделяют слой растворителя, прибавляют при постоянном перемешивании натрия сульфат безводный до прекращения образования его сгустков и фильтруют.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 20 мг пиперидина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В делительную воронку помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,1 мл меди (II) сульфата раствора 5 %, 0,1 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и 4,8 мл растворителя. Полученный раствор взбалтывают в течение 30 мин, отстаивают, отделяют слой растворителя, прибавляют при постоянном перемешивании натрия сульфат безводный до прекращения образования его сгустков и фильтруют.

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная при длине волны 438 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать оптическую плотность стандартного раствора.

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

Все растворы использую свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 98 мл лимонной кислоты раствора 0,1 М, 2,0 мл динатрия гидрофосфата раствора 0,2 М и доводят объём раствора водой до метки. Доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,20.

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 35:65.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 350:650. В 1000 мл полученного раствора растворяют 10 г натрия лаурилсульфат и фильтруют.

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 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 (Rs)* 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 введений);

*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 %);

- сумма площадей 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», способ 1). Для определения используют 0,5 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 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции 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 герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

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