







А.Н. Новиченко ✉ 
Е.Л. Ковалева 
П.А. Онисько 
К.С. Кочетов 

Сравнительный анализ требований к качеству лекарственных средств лоперамида гидрохлорида

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Новиченко Анастасия Николаевна; novichenko@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Лекарственные препараты (ЛП) лоперамида гидрохлорида зарегистрированы в РФ в лекарственных формах (ЛФ) «таблетки» и «капсулы». Однако в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) не включены фармакопейные статьи на ЛФ лоперамида гидрохлорида. Представляется актуальным провести сравнительный анализ и обобщить требования зарубежных фармакопей к контролю качества ЛП на основе лоперамида гидрохлорида.

ЦЕЛЬ. Анализ и обобщение требований к качеству лекарственных средств лоперамида гидрохлорида для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препараты, содержащие лоперамида гидрохлорид в ЛФ «таблетки» и «капсулы», и рекомендаций по актуализации действующей фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию лоперамида гидрохлорида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено исследование требований ГФ РФ, Европейской фармакопеи (Ph. Eur.), Британской фармакопеи (BP), Фармакопеи США (USP), Индийской фармакопеи (IP), Фармакопеи Китайской Народной Республики (ChP), Корейской фармакопеи (KP) и Международной фармакопеи (Ph. Int.) к качеству фармацевтических субстанций лоперамида гидрохлорида, препаратов лоперамида гидрохлорида в ЛФ «таблетки» и «капсулы». Рассмотрены материалы регистрационных досье на ЛС лоперамида гидрохлорида.

РЕЗУЛЬТАТЫ. ЛП лоперамида гидрохлорид не описан в ГФ РФ. Фармакопейная статья (монография) на фармацевтическую субстанцию лоперамида гидрохлорида включена в ГФ РФ XV изд., в Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, KP и Ph. Int. Установлено, что ФС.2.1.0613 «Лоперамида гидрохлорид» ГФ РФ в значительной степени гармонизирована с Ph. Eur., ее требования являются одними из более строгих, и используются более совершенные методики идентификации и контроля примесей по сравнению с USP, IP, ChP и KP. Однако при пересмотре фармакопейных статей следует оптимизировать комбинацию методов идентификации лоперамида, исключить контроль тяжелых металлов полуколичественным методом, заменив его на оценку рисков содержания элементных примесей.





ВЫВОДЫ. При подготовке спецификаций на препараты лоперамида в ЛФ «таблетки» и «капсулы» даны рекомендации по использованию сочетаний методов идентификации, установлены возможности различий в условиях и нормах испытания на растворение, определены специфицируемые примеси. На примере ЛП лоперамида в различных модификациях показаны направления совершенствования стандартизации препаратов в ЛФ «таблетки» в части необходимости проведения испытаний как на распадаемость, так и на растворение. Обоснована возможность контроля однородности дозирования «таблеток-лиофилизатов» независимо от дозировки расчетно-массовым способом.

Ключевые слова: лоперамид; лоперамида гидрохлорид; фармакопейные требования; качество лекарственных средств; фармацевтические субстанции; таблетки; капсулы; фармакопея; фармакопейная статья

Для цитирования: Новиченко А.Н., Ковалева Е.Л., Онисько П.А., Кочетов К.С. Сравнительный анализ требований к качеству лекарственных средств лоперамида гидрохлорида. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(2):139–151. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-139-151>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anastasia N. Novichenko 
Elena L. Kovaleva 
Polina A. Onisko 
Konstantin S. Kochetov 

Comparative Analysis of Quality Requirements for Loperamide Hydrochloride Medicinal Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Anastasia N. Novichenko; novichenko@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Loperamide hydrochloride medicinal products are registered in the Russian Federation in the dosage forms of “tablets” and “capsules”. Since the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF) does not include pharmacopoeial articles on dosage forms of loperamide hydrochloride, it seems relevant to conduct a comparative analysis and summarize the requirements of foreign pharmacopoeias for quality control of medicinal products based on loperamide hydrochloride.

AIM. Analysis and generalization of quality requirements for loperamide hydrochloride medicinal products for the preparation of recommendations for the compilation of specifications for drugs containing loperamide hydrochloride in tablet and capsule dosage forms, and recommendations for updating the current pharmacopoeial article for the pharmaceutical substance loperamide hydrochloride.

MATERIALS AND METHODS. A study of the quality requirements to pharmaceutical substances of loperamide hydrochloride in the dosage forms of tablets and capsules has been conducted using SP RF, the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the British Pharmacopoeia (BP), the United States Pharmacopoeia (USP), the Indian Pharmacopoeia (IP), the Pharmacopoeia of the People’s Republic of China (ChP), the Korean Pharmacopoeia (KP), and the International Pharmacopoeia (Ph. Int.). The materials of registration dossiers for loperamide hydrochloride have been reviewed.

RESULTS. Loperamide hydrochloride is not described in the SP RF. The pharmacopoeial monograph for the pharmaceutical substance loperamide hydrochloride is included in the SP RF (15th ed.), as well as in Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, KP, and Ph. Int. A comparative analysis of pharmacopoeial quality standards for the pharmaceutical substance loperamide hydrochloride revealed that FS.2.1.0613 “Loperamide hydrochloride” of the SP RF is largely harmonized with Ph. Eur., its requirements are among the most stringent and employ more sophisticated methods for identifying and controlling impurities compared to USP, IP, ChP, and KP. However, when revising the pharmacopoeial articles, the combination of methods for identifying loperamide should be optimized, and the control of heavy metals by a semi-quantitative method should be excluded, replacing it with an assessment of the risks of elemental impurity content.

CONCLUSIONS. In preparing specifications for loperamide tablets and capsules, recommendations were provided for the use of combinations of identification methods, potential differences in dissolution testing conditions and standards were identified, and specified impurities were defined. Using various modifications of loperamide as an example, areas for improving the standardization of tablets are demonstrated, including the need for both disintegration and dissolution testing. The feasibility of monitoring the dosage uniformity of lyophilized tablets, regardless of dosage, using the calculated mass method is substantiated.

Keywords: loperamide; loperamide hydrochloride; pharmacopoeial requirements; quality of medicines; pharmaceutical substances; tablets; capsules; pharmacopoeias; pharmacopoeial monograph

For citation: Novichenko A.N., Kovaleva E.L., Onisko P.A., Kochetov K.S. Comparative analysis of quality requirements for loperamide hydrochloride medicinal products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(2):139–151. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-139-151>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из первых мест в структуре заболеваний населения в Российской Федерации занимают функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта с симптомами боли в животе, изжоги, тошноты, рвоты, запора, диареи и вздутия. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Детского фонда ООН ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF), ежегодно во всем мире регистрируется около 550 млн случаев диарейных болезней¹. Лоперамида гидрохлорид — основное действующее вещество в лекарственных препаратах (ЛП), которые в настоящее время назначаются пациентам с функциональной диареей [1, 2]. ЛП лоперамида входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в России. Лоперамид — лиганд опиоидных рецепторов, который обладает только периферическими эффектами опиоидов. Лоперамид, действуя как опиоидный агонист, связывается с опиоидными рецепторами в кишечнике, снижая перистальтику и моторику желудка и ослабляя симптомы. Безопасная терапевтическая доза составляет не более 8 мг в сутки без контроля врача и не превышает 16 мг. Препараты на основе лоперамида гидрохлорида имеют низкую биодоступность при пероральном приеме (0,3%) и относятся ко II классу по фармацевтической классификационной системе². Это означает, что при приеме 2 мг действующего вещества только 0,006 мг лоперамида достигают системной циркуляции. Эта особенность делает препарат чувствительным к изменениям фармацевтических параметров. Отклонение в содержании действующего вещества даже на 5% может привести к снижению терапевтического эффекта

на 15–20%. Также необходимо учитывать тот факт, что период полувыведения препарата зависит от его дозировки: для 8 мг — от 9 до 13 ч, а для 16 мг — около 41 ч [3–5].

В Государственный реестр лекарственных средств³ (ГРЛС) включено 6 производителей фармацевтической субстанции лоперамида гидрохлорида (по 34 ст.), 4 из которых — в Индии и 2 — в Италии, а также 6 препаратов в лекарственной форме (ЛФ) «таблетки» (из них в Евразийском экономическом союзе⁴ (ЕАЭС) зарегистрировано 4), 1 препарат в ЛФ «таблетки, диспергируемые в полости рта», 1 препарат в ЛФ «таблетки жевательные», 2 препарата в ЛФ «таблетки-лиофилизат» (из них в ЕАЭС зарегистрирован 1) и 12 препаратов в ЛФ «капсулы» (из них в ЕАЭС зарегистрировано 6).

В Государственную фармакопею Российской Федерации⁵ (ГФ РФ) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию лоперамида гидрохлорида⁶, в то же время ФС на ЛП отсутствуют. Представляется актуальным проведение сравнительного анализа требований зарубежных фармакопей к контролю качества ЛП лоперамида гидрохлорида для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций производителями. Поскольку требования к качеству ЛП напрямую связаны с требованиями к качеству фармацевтической субстанции, целесообразно провести сравнительный анализ фармакопейных стандартов качества и спецификаций производителей на фармацевтическую субстанцию.

Цель работы — анализ и обобщение требований к качеству лекарственных средств лоперамида гидрохлорида для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препараты, содержащие лоперамида гидрохлорид

¹ Сальмонелла (небрюшнотифозная). [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))

² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

⁴ Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>

⁵ Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

⁶ ФС.2.1.0613 Лоперамида гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.: 2023.

в лекарственных формах «таблетки» и «капсулы», и рекомендаций по актуализации действующей фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию лоперамида гидрохлорида.

Задачи исследования:

- 1) провести сравнительный анализ требований ГФ РФ, зарубежных фармакопей и спецификаций производителей к качеству фармацевтической субстанции и препаратов лоперамида в ЛФ «таблетки» и «капсулы»;
- 2) установить, какие примеси являются технологическими, а какие относятся к продуктам деградации;
- 3) обобщить основные подходы к оценке качества ЛС лоперамида (фармацевтическая субстанция и препараты в лекарственной форме «таблетки» и «капсулы»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор информации о требованиях к качеству фармацевтических субстанций лоперамида гидрохлорида проводили на основе анализа ГФ РФ⁷, Европейской фармакопеи (Ph. Eur.⁸), Британской фармакопеи (BP⁹), Фармакопеи США (USP¹⁰), Индийской фармакопеи (IP¹¹), Фармакопеи Китайской Народной Республики (ChP¹²), Корейской фармакопеи (KP¹³) и Международной фармакопеи (Ph. Int.¹⁴); к качеству препаратов лоперамида гидрохлорида в ЛФ «таблетки» – BP¹⁵, USP¹⁶, IP¹⁷ и в ЛФ «капсулы» – BP¹⁸, USP¹⁹, IP²⁰, ChP²¹ и KP²². Также рассмотрены материалы регистрационных досье на ЛС лоперамида гидрохлорида.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции лоперамида гидрохлорида

При производстве фармацевтической субстанции на предприятиях используется полный

или неполный цикл получения лоперамида гидрохлорида.

При полном цикле производства на первом этапе осуществляется химический синтез исходных веществ 4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ола и N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромида.

Получение 4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ола

Исходное вещество 4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ол получают реакцией с использованием 1-бензилпиперидин-4-она и 4-хлорфенилмагнибромид (реактив Гриньяра), которое в дальнейшем дебензилируют с участием водорода на палладиевой черни²³ (рис. 1).

Получение N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромида

N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромид синтезируют из этилового эфира дифенилуксусной кислоты, который при взаимодействии с этиленоксидом в присутствии гидроксида натрия образует 2,2-дифенилбутиролактон. Последний при взаимодействии с бромистым водородом в уксусной кислоте трансформируется в 2,2-дифенил-4-бромбутановую кислоту, которую превращают в хлорангидрид под действием тионилхлорида. Затем хлорангидрид циклизуется в N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромид при обработке водным раствором диметиламина²⁴ (рис. 2).

На втором этапе проводится химическая реакция между 4-(p-хлорфенил)-4-гидроксипиперидином и N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромидом с получением основания лоперамида (рис. 3).

⁷ Там же.

⁸ Monograph Loperamide hydrochloride. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

⁹ Monograph Loperamide hydrochloride. British Pharmacopoeia. London; 2025.

¹⁰ Monograph Loperamide hydrochloride. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF 43. Rockville, MD; 2025.

¹¹ Monograph Loperamide hydrochloride. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

¹² Monograph Loperamide hydrochloride. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. 11th ed. Beijing; 2020.

¹³ Monograph Loperamide hydrochloride. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. Seoul; 2024.

¹⁴ Monograph Loperamide hydrochloride. International Pharmacopoeia. 12th ed. Geneva; 2025.

¹⁵ Monograph Loperamide hydrochloride tablets. British Pharmacopoeia. London; 2025.

¹⁶ Monograph Loperamide hydrochloride tablets. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF 43. Rockville, MD; 2025.

¹⁷ Monograph Loperamide hydrochloride tablets. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

¹⁸ Monograph Loperamide hydrochloride capsules. British Pharmacopoeia. London; 2025.

¹⁹ Monograph Loperamide hydrochloride capsules. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF 43. Rockville, MD; 2025.

²⁰ Monograph Loperamide hydrochloride capsules. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

²¹ Monograph Loperamide hydrochloride capsules. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. 11th ed. Beijing; 2020.

²² Monograph Loperamide hydrochloride capsules. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. Seoul; 2024.

²³ Носова ЭВ. Биологически активные вещества гетероциклической природы. Учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета; 2019.

²⁴ Там же.

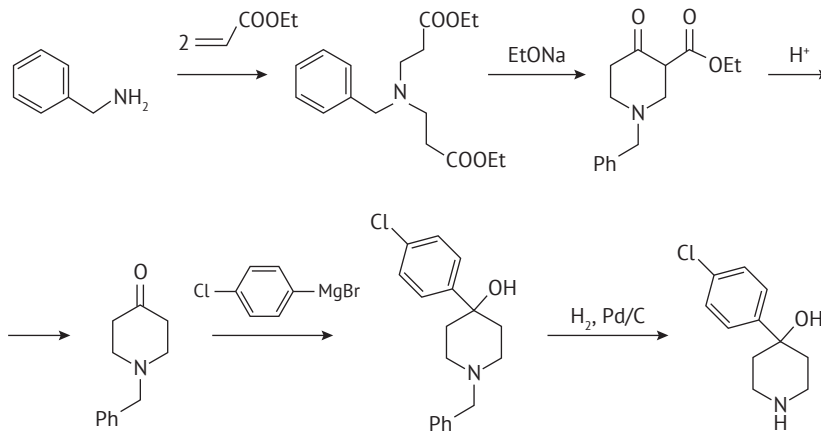


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 1. Схема получения исходного вещества 4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ола. Et – этил; Ph – фенил

Fig. 1. Synthesis route 4-(4-chlorophenyl)piperidin-4-ol. Et, ethyl; Ph, phenyl

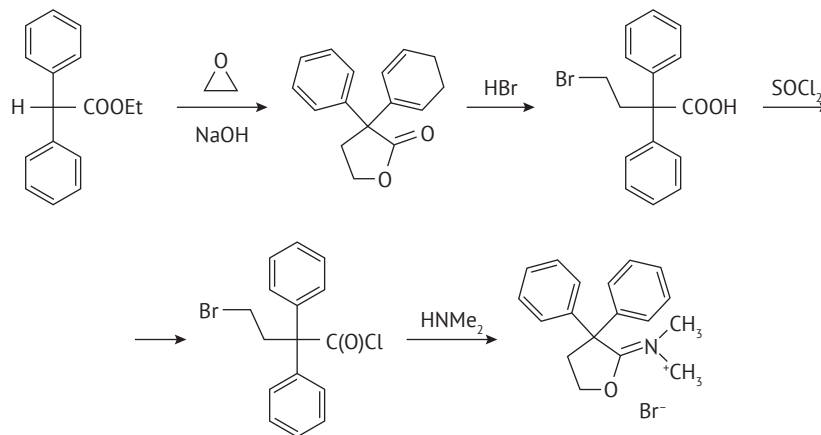


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 2. Схема получения *N,N*-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромид. Et – этил; HNMe_2 – диметиламин

Fig. 2. Synthesis route *N,N*-Dimethyl-(tetrahydro-3,3 diphenyl-2-furilidene)ammonium bromide. Et – ethyl; HNMe_2 – dimethylamine

На третьем этапе основание лоперамида превращают в лоперамида гидрохлорид добавлением хлороводородной кислоты, затем раствор нагревают и конденсируют. После фильтрации полученный раствор разводят растворителем и высушивают до кристаллизации лоперамида гидрохлорида технического. Данная процедура может повторяться несколько раз для получения субстанции фармакопейного качества.

Для получения лоперамида гидрохлорида могут применяться и другие методы с использованием иных катализаторов. Например, в реакции между 4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-олом и *N,N*-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромидом может использоваться глицерол, сода (натрия карбонат) и калия йодид при температуре 55–65 °C [6].

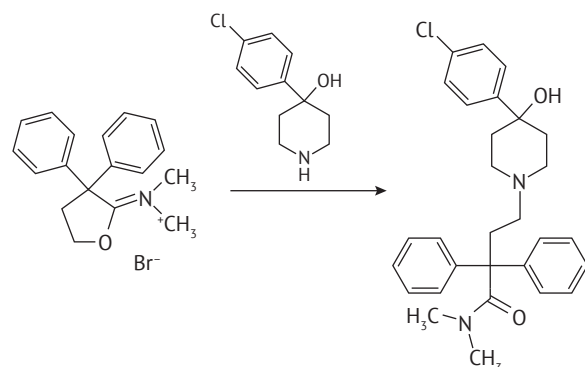


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 3. Схема получения основания лоперамида

Fig. 3. Synthesis route of Loperamide (base)

Неполный цикл отличается от полного тем, что исходные вещества 4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ол и N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилен)аммоний бромид не синтезируются непосредственно на предприятии, а закупаются у поставщиков. Способ получения лоперамида гидрохлорида предусматривает использование катализаторов и органических растворителей, в связи с чем необходим контроль их остаточных количеств в соответствии с ОФС.1.1.0040 «Примеси элементов» и ОФС.1.1.0008 «Остаточные органические растворители»²⁵.

ФС на субстанцию лоперамида гидрохлорида была включена в ГФ РФ²⁶ в 2023 г. В зарубежных фармакопеях фармацевтическая субстанция описана в монографиях Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, Ph. Int. и KP.

Лоперамида гидрохлорид представляет собой порошок (ChP²⁷ – кристаллический) от белого до почти белого цвета, проявляет полиморфизм²⁸ (ГФ РФ, Ph. Eur./BP). Согласно ГФ РФ, Ph. Eur./BP, IP, KP, Ph. Int. и ChP, лоперамида гидрохлорид мало растворим или очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, легко растворим или растворим в спиртах (метанол, этанол 96%, изопропанол), мало растворим в разбавленных кислотах, но легко растворим в ледяной уксусной кислоте.

Для подтверждения подлинности субстанции фармакопеями предусмотрено использование одного метода или сочетания методов: инфракрасная (ИК) спектрометрия (Ph. Eur./BP); ИК и качественная реакция на хлориды с серебра нитратом (USP, Ph. Int.); ИК и ультрафиолетовая (УФ) спектрофотометрия (ГФ РФ, ChP, KP); ИК и тонкослойная хроматография (ТСХ) и качественная реакция на хлориды с серебра нитратом (IP); в Ph. Int. также возможно альтернативное проведение идентификации с применением УФ-спектрофотометрии, определение температуры плавления и качественная реакция на хлориды с серебра нитратом.

При проведении ИК-спектрометрии в ГФ РФ, Ph. Eur./BP, USP и KP осуществляется сравнение спектров испытуемого и стандартного

образцов, в Ph. Int. и IP альтернативно используется рисунок стандартного ИК-спектра, в ChP вместо стандартного образца предусмотрен стандартный рисунок ИК-спектра. В методе УФ-спектрофотометрии в ChP идентификация осуществляется по совпадению с указанными в монографии максимумами поглощения – при длинах волн 265, 259 и 253 нм, тогда как в ГФ РФ, Ph. Int. и KP проводится сравнение УФ-спектров растворов образца фармацевтической субстанции и стандартного образца.

Качественная реакция на хлориды включена в USP, IP и Ph. Int. Для фармацевтических субстанций, представляющих собой соли, обычно рекомендуется идентификация противоионов, входящих в состав органического вещества²⁹. Учитывая тренд на гармонизацию с Ph. Eur./BP и USP, следует рассмотреть возможность исключения из ФС ГФ РФ идентификации лоперамида гидрохлорида методом УФ-спектрофотометрии и добавления качественной реакции на хлориды с серебра нитратом (ОФС.1.2.2.0001.15³⁰).

Оценку родственных примесей в фармацевтической субстанции лоперамида гидрохлорида осуществляют методом ТСХ в Ph. Int. и KP и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в других фармакопеях.

Качественный профиль примесей в Ph. Eur./BP и USP совпадает, отличия касаются их содержания. В ГФ РФ, Ph. Eur./BP, USP контролируются идентифицированные примеси лоперамида В (Loperamide quaternary salt по USP) и D (Deschloroloperamide по USP) на уровне «не более 0,2%» методом ВЭЖХ. В USP³¹ приведены нормы и для других идентифицированных примесей на уровне «не более 0,2%» (Chlorophenylpiperidol, примесь С; Loperamide trans-N-oxide, примесь F; Loperamide cis-N-oxide, примесь G; Anhydroloperamide, примесь H; Loperamide piperidinolamide, примесь E; Loperamide biphenyl analog, примесь A). В ГФ РФ и Ph. Eur./BP для любых других единичных примесей установлена норма «не более 0,1%», что является более жестким требованием по сравнению с USP. В ГФ РФ, Ph. Eur./BP и USP сумма примесей не должна превышать 0,3%.

²⁵ Приказ Минздрава России от 11.04.2025 № 188 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

²⁶ Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

²⁷ Monograph Loperamide hydrochloride. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. 11th ed. Beijing; 2020.

²⁸ ФС.2.1.0613 Лоперамида гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁹ Методические руководства по созданию Фармакопеи ЕАЭС и иных документов по контролю качества лекарственных средств. М.; 2024.

³⁰ ОФС.1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³¹ Monograph Loperamide hydrochloride. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF 45. Rockville, MD; 2025.

Согласно данным регистрационных досье примеси Loperamide trans-N-oxide (примесь F) и Loperamide cis-N-oxide (примесь G) являются потенциальными продуктами разложения (окисления); примеси Chlorophenylpiperidol (примесь C) и Anhydroloperamide (примесь H) являются как технологическими примесями, так и продуктами деградации фармацевтической субстанции; примеси Loperamide biphenyl

analog (примесь A), Loperamide quaternary salt (примесь B), Deschlorooperamide (примесь D) и Loperamide piperidinolamide (примесь E) – технологические примеси (табл. 1).

В Ph. Eur./BP в качестве стандартного образца для оценки хроматографической системы используется “chemical reference standard (CRS) looperamide for system suitability”, содержащий

Таблица 1. Нормирование примесей лоперамида гидрохлорида в ГФ РФ, Ph. Eur./BP и USP и их происхождение

Table 1. Standardization of impurities of looperamide hydrochloride in the SP RF, Ph. Eur./BP and USP and their origin

ГФ РФ ФС.2.1.0613* Лоперамида гидрохлорид SP RF FS.2.1.0613* Loperamide hydrochloride	Ph. Eur. 11.8/BP 2025** Лоперамида гидрохлорид Loperamide hydrochloride	USP 48–43 NF Лоперамида гидрохлорид Loperamide hydrochloride	Происхождение Origin
Примесь B Impurity B ≤0,2%	Примесь B Impurity B ≤0,2%	Loperamide quaternary salt Примесь B Impurity B ≤0,2%	Технологическая примесь Technological impurity
Примесь D Impurity D ≤0,2%	Примесь D Impurity D ≤0,2%	Deschlorooperamide Примесь D Impurity D ≤0,2%	Технологическая примесь Technological impurity
Любая другая примесь Any other impurity ≤0,1% (примеси A, E, G, H) (impurities A, E, G, H)	Любая другая неспецифицируемая примесь Any other non-specific impurity ≤0,10% (примеси A, C, E, F, G, H) (impurities A, C, E, F, G, H)	Loperamide biphenyl analog Примесь A Impurity A ≤0,2%	Технологическая примесь Technological impurity
		Chlorophenylpiperidinol Примесь C Impurity C ≤0,2%	Продукт разложения и технологическая примесь Decomposition product and Technological impurity
		Loperamide piperidinolamide Примесь E Impurity E ≤0,2%	Технологическая примесь Technological impurity
		Loperamide trans-N-oxide Примесь F Impurity F ≤0,2%	Продукт разложения (окисление) Decomposition product (oxidation)
		Loperamide cis-N-oxide (изомер примеси F) Примесь G (impurity isomer F) Impurity G ≤0,2%	Продукт разложения (окисление) Decomposition product (oxidation)
		Anhydroloperamide Примесь H Impurity H ≤0,2%	Продукт разложения и технологическая примесь Decomposition product and Technological impurity
Любая другая индивидуальная примесь Any other individual impurity ≤0,10%		Не применимо Not applicable	
Сумма примесей Sum of impurities ≤0,3%	Сумма примесей Sum of impurities ≤0,3%	Сумма примесей Sum of impurities ≤0,3%	Не применимо Not applicable

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

* В ГФ РФ примеси C и F являются неидентифицируемыми / In the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF), impurities C and F are unidentifiable.

** В Ph. Eur./BP идентифицируют примеси C и F / In Ph. Eur./BP impurities C and F are identified.

лоперамида гидрохлорид и 7 его примесей (А, В, D, E, F, G, H). По отношению р/в (peak-to-valley ratio) между примесями F и H, E и А оценивается разделение. В USP включен стандартный образец “USP loperamide system suitability mixture reference standard (RS)”, по которому также оценивается разделение по отношению р/в между примесями F и H, E и А. Условия хроматографирования в ГФ РФ, Ph. Eur./BP и USP схожи и существенно не отличаются.

В IP³² норма для единичной неспецифицированной примеси установлена на уровне «не более 0,25%», для суммы примесей – «не более 0,5%» (табл. 2), в ChP³³ норма для единичной неспецифицированной примеси – «не более 0,2%», для суммы примесей – «не более 0,5%». Хроматографические условия проведения испытания в данных фармакопеях значительно отличаются. Если в IP методика схожа с ГФ РФ, Ph. Eur./BP и USP с небольшими отличиями, например в скорости потока и градиентном режиме, то в монографии ChP используется изократический режим элюирования. В Ph. Int. и KP определение родственных примесей проводят полуколичественным методом ТСХ. При этом норма любой единичной примеси в Ph. Int.³⁴ установлена на уровне «не более 1%»; в KP³⁵ требуется отсутствие любых пятен примесей.

ФС ГФ РФ³⁶ и монографиями зарубежных фармакопей предусмотрен контроль потери

в массе при высушивании («не более 0,5%»), сульфатной золе³⁷ с нормой «не более 0,1%» в ГФ РФ, Ph. Eur./BP, USP, IP и «не более 0,2%» в Ph. Int., KP, ChP.

Согласно ФС ГФ РФ³⁸ и монографиям ChP и KP определение содержания тяжелых металлов проводится полуколичественным методом («не более 0,002% (20 ppm)»), тогда как в Ph. Eur./BP, USP, IP данный показатель в монографии уже не включают, поскольку предусматривается оценка элементных примесей в каждом конкретном случае.

В ГФ РФ, Ph. Eur./BP, USP, ChP, Ph. Int. и KP количественное определение лоперамида гидрохлорида осуществляется методом потенциометрического титрования (кислотно-основное титрование). В IP³⁹ при кислотно-основном титровании используется индикатор α-нафтолбензеин. В Ph. Eur./BP и IP установлены нормы «от 99,0% до 101,0% в пересчете на сухое вещество», тогда как в фармакопеях ГФ РФ, ChP, KP, USP и Ph. Int. – «от 98,0% до 102,0% в пересчете на сухое вещество». Использование метода ВЭЖХ в данном случае затруднено [7].

Таким образом, требования к нормированию примесей в субстанции лоперамида гидрохлорида и содержанию сульфатной золе в ГФ РФ являются одними из самых строгих, однако рекомендуется установить пределы содержания действующего вещества «от 99,0% до 101,0%

Таблица 2. Нормирование примесей лоперамида гидрохлорида в IP, ChP, Ph. Int. и KP

Table 2. Standardization of loperamide hydrochloride impurities in IP, ChP, Ph. Int., and KP

Показатель <i>Parameter</i>	Индийская фармакопея <i>Indian Pharmacopoeia (IP)</i>	Китайская фармакопея <i>Chinese Pharmacopoeia (ChP)</i>	Корейская фармакопея <i>Korean Pharmacopoeia (KP)</i>	Международная фармакопея <i>International Pharmacopoeia (Ph. Int)</i>
Норма <i>Norm</i>	Единичная примесь <i>Single impurity</i> ≤0,25% Сумма примесей <i>Sum of impurities</i> ≤0,5%	Единичная примесь <i>Single impurity</i> ≤0,2% Сумма примесей <i>Sum of impurities</i> ≤0,5%	Единичная примесь <i>Single impurity</i> ≤1%	Отсутствие любых пятен примесей <i>Absence of any impurity stains</i>
Метод определения <i>Determination method</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	ТСХ <i>TLC</i>	ТСХ <i>TLC</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография.

Note. HPLC, high performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography.

³² Monograph Loperamide hydrochloride. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

³³ Monograph Loperamide hydrochloride. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. 11th ed. Beijing; 2020.

³⁴ Monograph Loperamide hydrochloride. International Pharmacopoeia. 12th ed. Geneva; 2025.

³⁵ Monograph Loperamide hydrochloride. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. Seoul; 2024.

³⁶ ФС.2.1.0613 Лоперамида гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³⁷ Там же.

³⁸ Там же.

³⁹ Monograph Loperamide hydrochloride. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

в пересчете на сухое вещество»⁴⁰ и исключить определение тяжелых металлов полуколичественным методом.

Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов лоперамида гидрохлорида

В ВР, USP и IP описаны препараты в ЛФ «таблетки» и «капсулы», в ChP и KP включены монографии только на ЛФ «капсулы». В USP в монографии на ЛФ «таблетки» также приведены требования для таблеток жевательных и описана ЛФ «раствор для приема внутрь». В ВР дополнительно включены монографии на «раствор для приема внутрь», «суспензию для приема внутрь», «таблетки, диспергируемые в полости рта». ЛП лоперамида гидрохлорид в ЛФ «раствор для приема внутрь», «суспензия для приема внутрь» в Российской Федерации не зарегистрированы.

Требования для препаратов в лекарственной форме «таблетки»

Для идентификации лоперамида гидрохлорида в ВР⁴¹ используется комбинация методов ТСХ и ВЭЖХ; в IP⁴² и USP⁴³ – УФ-спектрофотометрия в диапазоне длин волн от 250 до 300 нм и ВЭЖХ. В USP⁴⁴ отдельно указано, что для таблеток жевательных идентификацию проводят методами ТСХ и ВЭЖХ (табл. 3). Таким образом,

для спецификаций на препараты лоперамида гидрохлорида в ЛФ «таблетки» можно рекомендовать использовать комбинации методов ТСХ и ВЭЖХ либо УФ и ВЭЖХ.

Для показателя «Растворение» в рассматриваемых фармакопеях условия проведения испытания и нормы различаются: кислая среда (pH~2) в USP и IP; более нейтральная среда (pH~4,7) в ВР (табл. 4). Для проведения анализа используют аппарат типа «лопастная мешалка» (50 об/мин).

Для таблеток, диспергируемых в полости рта, обычно указывают на необходимость испытания на «Распадаемость», но поскольку препарат не растворяется, а диспергируется, становится актуальным проведение испытания на растворение. Для таблеток-лиофилизатов обязательным является показатель «Распадаемость», а если восстановленная форма представляет собой суспензию, то следует проводить испытание на растворение. Для таблеток жевательных должен быть предусмотрен контроль растворения для доказательства того, что действующее вещество таблетки, случайно проглоченной целиком, будет высвобождаться и фармакологическое действие препарата будет оказано⁴⁵ [8]. Поскольку в Российской Федерации зарегистрированы все перечисленные модификации таблеток лоперамида, эти указания применимы к ним

Таблица 3. Методы идентификации для препаратов в лекарственной форме «таблетки», «таблетки жевательные» и «таблетки, диспергируемые в полости рта» в ВР, USP и IP

Table 3. Identification methods for drugs in the dosage form “tablets”, “chewable tablets” and “orodispersible tablets” in ВР, USP, and IP

Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia (BP)</i>	Фармакопея США <i>United States Pharmacopoeia (USP)</i>	Индийская фармакопея <i>Indian Pharmacopoeia (IP)</i>
Таблетки <i>Tablets</i>	ТСХ и ВЭЖХ (с УФ-детектором) <i>TLC and HPLC (with UV-detector)</i>	УФ и ВЭЖХ (с УФ-детектором) <i>UV and HPLC (with UV-detector)</i>	УФ и ВЭЖХ (с УФ-детектором) <i>UV and HPLC (with UV-detector)</i>
Таблетки жевательные <i>Chewable tablets</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>	ТСХ и ВЭЖХ (с УФ-детектором) <i>TLC and HPLC (with UV-detector)</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>
Таблетки, диспергируемые в полости рта <i>Orodispersible tablets</i>	ТСХ и ВЭЖХ (с УФ-детектором) <i>TLC and HPLC (with UV-detector)</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография.

Note. HPLC, high performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography.

⁴⁰ Методические руководства по созданию Фармакопеи ЕАЭС и иных документов по контролю качества лекарственных средств. М.; 2024.

⁴¹ Monograph Loperamide hydrochloride tablets. British Pharmacopoeia. London; 2025.

⁴² Monograph Loperamide hydrochloride tablets. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

⁴³ Monograph Loperamide hydrochloride tablets. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF 43. Rockville, MD; 2025.

⁴⁴ Там же.

⁴⁵ Draft guidance on Loperamide hydrochloride. FDA; 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_019860.pdf

Таблица 4. Требования ВР, USP и IP по показателю «Растворение» для контроля качества таблеток лоперамида гидрохлорида***Table 4.** ВР, USP, and IP requirements for the "Dissolution" indicator for quality control of loperamide hydrochloride tablets*

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Норма <i>Norm</i>	pH среды растворения <i>pH value of the dissolution medium</i>
Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia (BP)</i> Таблетки / <i>Tablets</i>	Не менее 75% (Q) через 45 мин <i>Not less than 75% (Q) after 45 min</i>	4,7
Таблетки, диспергируемые в полости рта <i>Orodispersible tablets</i>	Не менее 75% (Q) через 10 мин <i>Not less than 75% (Q) after 10 min</i>	4,7
Фармакопея США <i>United States Pharmacopoeia (USP)</i>	Тест 1: не менее 80% (Q) через 30 мин <i>Test 1: not less than 80% (Q) after 30 min</i>	2,0
	Тест 2: не менее 80% (Q) через 10 мин <i>Test 2: not less than 80% (Q) after 10 min</i>	2,0
Индийская фармакопея <i>Indian Pharmacopoeia (IP)</i>	Не менее 80% (Q) через 30 мин <i>Not less than 80% (Q) after 30 min</i>	2,0

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. Для оценки результатов испытания используется метод ВЭЖХ.

Note. HPLC method is used to evaluate the test results.

Таблица 5. Контроль качества препаратов лоперамида гидрохлорида в лекарственной форме «таблетки» в различных модификациях по отдельным показателям**Table 5.** Quality control of loperamide hydrochloride preparations in tablet form in various modifications according to individual indicators

Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Распадаемость/Растворение <i>Disintegration/Dissolution</i>	Однородность дозирования <i>Dosing uniformity</i>
Таблетки <i>Tablets</i>	- / +	Прямое определение <i>Direct determination</i>
Таблетки жевательные <i>Chewable tablets</i>	- / +	Прямое определение <i>Direct determination</i>
Таблетки, диспергируемые в полости рта <i>Orodispersible tablets</i>	+ / +	Прямое определение <i>Direct determination</i>
Таблетки-лиофилизат <i>Lyophilisate tablets</i>	+ / - * + / + **	Расчетно-массовый способ <i>Calculation-mass method</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «+» – применимо, «-» – не применимо.

Note. "+", applicable; "-", not applicable.

* Если восстановленная форма «раствор» / If the reconstituted form is a "solution".

** Если восстановленная форма «суспензия» / If the reconstituted form is a "suspension".

(табл. 5), хотя в ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки» ГФ РФ⁴⁶ эти требования пока не включены.

Показатель «Однородность единиц дозирования» включен во все монографии ВР, USP и IP; для проведения данного анализа предусмотрен метод ВЭЖХ. В России, согласно данным ГРЛС, зарегистрированы препараты в ЛФ «таблетки» с дозировкой 2 мг. В соответствии с ГФ РФ⁴⁷ для такой дозировки необходимо прямое определение содержания действующего вещества в дозированных единицах. В то же время для ЛФ «лиофилизат», согласно общим требованиям, применим расчетно-массовый способ контроля

однородности дозирования. Поскольку препараты в ЛФ «таблетки-лиофилизат» фактически не являются классическими таблетками, следует рассмотреть возможность экстраполировать на них расчетно-массовый способ вместо прямого определения (табл. 5).

Определение родственных примесей для таблеток лоперамида гидрохлорида не предусмотрено в IP. В ВР и USP родственные примеси контролируются методом ВЭЖХ. В ВР⁴⁸ для таблеток, диспергируемых в полости рта, требования отличаются, в обоих случаях специфицирована только примесь F, но норма по ее содержанию

⁴⁶ ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴⁷ ОФС.1.4.2.0008 Однородность дозирования. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴⁸ Monograph Loperamide orodispersible tablets. British Pharmacopoeia. London; 2025.

жестче, а для суммы примесей, кроме примеси F, – наоборот. В USP⁴⁹ контролируют только сумму пространственных (цис- и транс-) изомеров лоперамида N-оксида – суммарно примеси F и G (табл. 6).

В монографиях на фармацевтическую субстанцию примесь F идентифицирована и указана в перечне примесей (Ph. Eur./BP), но не специфицирована; то есть примесь F учитывается как «любая другая неспецифицируемая примесь».

Так как максимальная суточная доза лоперамида обычно не превышает 12 мг, в соответствии с ГФ РФ⁵⁰ и Решением Коллегии ЕЭК⁵¹ порог идентификации составляет 0,2%, что коррелирует с приведенными нормами. Как правило,

производители воспроизведенных препаратов лоперамида гидрохлорида контролируют родственные примеси в соответствии с монографиями ВР.

Требования для препаратов лоперамида гидрохлорида в лекарственной форме «капсулы»

Описание капсул лоперамида гидрохлорида приводится только в ChP⁵², где указано: «капсулы содержат белый или почти белый порошок». Для идентификации лоперамида гидрохлорида в ВР, USP (монография 2013 г.), IP и KP предлагается комбинация методов ТСХ и ВЭЖХ. ChP предусматривает идентификацию только методом ВЭЖХ.

Таблица 6. Требования ВР и USP по контролю примесей в таблетках и капсулах лоперамида гидрохлорида

Table 6. BP and USP requirements for the control of impurities in loperamide hydrochloride tablets and capsules

Лекарственная форма Dosage form	Контролируемые примеси Controlled impurities	Британская фармакопея* British Pharmacopoeia (BP)*	Фармакопея США** United States Pharmacopoeia (USP)**
Таблетки Tablets	Идентифицируемые примеси Identifiable impurities	≤2,0% Примесь F (лоперамида N-оксид) Impurity F (Loperamide N-oxide)	≤2,0% Сумма лоперамида цис- и транс-N-оксид (примеси G и F) Total amount of loperamide cis- and trans-N-oxide (impurities G and F)
	Любая другая примесь Any other impurity	≤0,2%	Не применимо Not applicable
	Сумма примесей, кроме примеси F Total impurities, except for impurity F	≤0,5%	Не применимо Not applicable
Таблетки, диспергируемые в полости рта Orodispersible tablets	Идентифицируемые примеси Identifiable impurities	≤1,0% Примесь F (лоперамида N-оксид) Impurity F (Loperamide N-oxide)	Не применимо Not applicable
	Любая другая примесь Any other impurity	≤0,2%	
	Сумма примесей, кроме примеси F Total impurities, except for impurity F	≤1,0%	
Капсулы Capsules	Идентифицируемые примеси Identifiable impurities	≤2,0% Примесь F (лоперамида N-оксид) Impurity F (Loperamide N-oxide)	Не применимо Not applicable
	Любая другая примесь Any other impurity	≤0,2%	
	Сумма примесей, кроме примеси F Total impurities, except for impurity F	≤1,0%	

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

* Описан контроль по содержанию единичной идентифицированной примеси F / Control of the content of a single identified impurity F is described.

** Не нормированы примеси Loperamide trans-N-oxide и Loperamide cis-N-oxide отдельно, а рассчитывается их сумма / Impurities of Loperamide trans-N-oxide and Loperamide cis-N-oxide are not standardized separately, but their total amount is calculated.

⁴⁹ Monograph Loperamide hydrochloride tablets. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF 43. Rockville, MD; 2025.

⁵⁰ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵¹ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

⁵² Monograph Loperamide hydrochloride capsules. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. 11th ed. Beijing; 2020.

Монографии всех фармакопей предусматривают испытание по показателю «Растворение». Согласно ChP, USP, IP и KP используется аппарат «вращающаяся корзинка» (скорость вращения 100 об/мин); согласно BP – аппарат «лопастная мешалка» (50 об/мин), что считается равноценным. Среда растворения (ацетатный буфер, pH 4,7) одинаковая в фармакопеях. Для оценки количества высвобождаемого вещества во всех монографиях включен метод ВЭЖХ. Нормы по количеству высвобождаемого вещества в фармакопеях ChP, USP, IP и KP составляют «не менее 80% (Q) от заявленного количества через 30 мин». В BP традиционно приведена ссылка на общую монографию «Растворение», в которой указана стандартная норма «не менее 75% (Q) от заявленного количества через 45 мин».

Контроль родственных примесей для капсул лоперамида гидрохлорида предусмотрен только в BP (метод ВЭЖХ) [9]. Поскольку в USP монография не пересматривалась с 2013 г., поэтому в нее, вероятно, не включено определение примесей. BP нормирует содержание примеси F (лоперамида N-оксид) – не более 2,0%; любой другой примеси – не более 0,2%; суммы примесей – не более 0,5%. Так как максимальная суточная доза лоперамида обычно не превышает 12 мг, в соответствии с ГФ РФ⁵³ и Решением Коллегии ЕЭК⁵⁴ порог идентификации составляет 0,2%, что соответствует указанным нормам.

Для показателя «Количественное определение» нормативные требования в фармакопеях также различаются. В IP, USP, ChP и KP установлена норма «от 90,0 до 110,0% от заявленного количества лоперамида гидрохлорида»; в BP задан более узкий диапазон – «от 95,0 до 105,0% от заявленного количества лоперамида гидрохлорида». Во всех монографиях для количественного определения предусмотрено использование метода ВЭЖХ с УФ-детектором, изократическим режимом элюирования и определенными отличиями в составе подвижной фазы и оборудовании. Например, в BP, ChP и KP указано использование колонки C18, а в USP – C8. Колонка C8 содержит октилсилан в качестве стационарной фазы, а C18 – октадецилсилан. Колонки C18 обеспечивают более высокую эффективность разделения веществ за счет более длинной алкильной цепи, что позволяет получать более четкие пики и лучшее разрешение, но при более длительном времени работы. Колонки C8 обеспечивают бо-

лее быстрое разделение благодаря умеренной гидрофобности сорбента, но меньшую степень разделения⁵⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного сравнительного анализа фармакопейных стандартов качества на фармацевтическую субстанцию лоперамида гидрохлорида установлено, что ФС.2.1.0613 «Лоперамида гидрохлорид» ГФ РФ в значительной степени гармонизирована с Ph. Eur./BP. Требования ФС являются одними из наиболее строгих, используются более совершенные методики по сравнению с USP, IP, ChP и KP.

Поскольку, согласно Концепции гармонизации фармакопей государств – членов ЕАЭС (Решение Коллегии ЕЭК от 22.09.2015 № 119), приоритетными являются Ph. Eur./BP и USP, актуально исключение идентификации лоперамида гидрохлорида методом УФ-спектрофотометрии из ФС.2.1.0613 ГФ РФ и включение дополнительно метода идентификации хлоридов с помощью качественной реакции, так как фармацевтическая субстанция является солью.

Качественный профиль примесей в фармацевтической субстанции лоперамида гидрохлорида одинаковый в ГФ РФ, Ph. Eur./BP и USP. Он детально контролируется, в отличие от подхода фармакопей азиатских стран. Для фармацевтической субстанции лоперамида гидрохлорида установлены примеси, относящиеся к технологическим примесям синтеза фармацевтической субстанции и продуктам деструкции. Определение тяжелых металлов полуколичественным методом следует заменить на оценку рисков содержания элементных примесей.

При подготовке спецификаций на таблетки и капсулы лоперамида гидрохлорида рекомендуется использовать для идентификации препаратов в лекарственной форме «таблетки» комбинацию методов ВЭЖХ и УФ или ВЭЖХ и ТСХ, для капсул – ВЭЖХ и ТСХ, так как оценка только по времени удерживания не рассматривается в настоящее время как специфичная идентификация.

Производители воспроизведенных препаратов лоперамида гидрохлорида, как правило, контролируют родственные примеси в соответствии с монографиями BP (проводится контроль примеси F и неспецифицированных примесей).

⁵³ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵⁴ Решение Коллегии ЕЭК № 138 от 04.10.2022 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

⁵⁵ Садек ПС. Как избежать ошибок в высокоэффективной жидкостной хроматографии. Лабораторное пособие. М.; 1988.

Различия в условиях испытания на растворение (рН среды), нормах по высвобождению для таблеток будут реализовываться в спецификациях производителей и создавать разнообразие условий испытания и требований.

Несмотря на указание в ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки» ГФ РФ о том, что при проведении испытания по показателю «Растворение» допускается не проводить испытание по показателю «Распадаемость», в зависимости от модификации лекарственной формы «таблетки» может быть необходимо включение обоих испытаний

на «Распадаемость» и «Растворение» для таблеток, диспергируемых в полости рта, таблеток диспергируемых, таблеток-лиофилизатов (в последнем случае, если восстановленная форма – суспензия).

Следует рассмотреть вопрос о возможности экстраполяции применения расчетно-массового способа к контролю однородности дозирования для таблеток-лиофилизатов независимо от дозировки согласно общему подходу к лиофилизатам, так как таблетки-лиофилизаты фактически таблетками не являются.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Болотина ГИ, Ноздрачева ЕВ. Влияние факторов эндогенного и экзогенного происхождения на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта человека. *Ученые записки Брянского государственного университета*. 2021;(1):21–4. Volotina GI, Nozdracheva EV. Influence of factors of endogenous and exogenous origin on functional state of the gastrointestinal tract. *Scientific Notes of the Bryansk State University*. 2021;(1):21–4 (In Russ.). EDN: AMAJGH
2. Шептулин АА, Работягова ЮС. Современные подходы к диагностике и лечению функциональной диареи. *Клиническая медицина*. 2022;100(6):300–4. Sheptulin AA, Rabotyagova YuS. Modern approaches to the diagnostics and treatment of functional diarrhea. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2022;100(6):300–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-300-304>
3. Borron SW, Watts SH, Tull J, et al. Intentional misuse and abuse of loperamide: A new look at a drug with “low abuse potential”. *J Emerg Med*. 2017;53(1):73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.03.018>
4. Масловский ЛВ. Лоперамида гидрохлорид: механизм действия и возможности использования в гастроэнтерологии (обзор литературы). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2015;(1):43–8. Maslovsky LV. Loperamide hydrochloride: The mechanism of action and potential use in gastroenterology (literature review). *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl)*. 2015;(1):43–8 (In Russ.). EDN: TTGSJD
5. Казаков АС, Аляутдин РН, Снегирева ИИ и др. Современные риски лекарственных взаимодействий при применении лоперамида. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(3):36–9. Kazakov AS, Alyautdin RN, Snegireva II, et al. Modern risks of loperamide drug interactions. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(3):36–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-3-36-39>
6. Estévez Company C, Bayarri Ferrer N, Castells Boliart J, Echeverría Beistegui B. Process for the preparation of loperamide. European patent specification, EP2132175B1. <https://patents.google.com/patent/EP2132175B1/en>
7. Belboukhari N, Meriem B, Sekkoum K. Chemical testing and enantio-separation of Loperamide by HPLC method. *Stud Eng Exact Sci*. 2024;5(2):e11886. <https://doi.org/10.54021/seesv5n2-715>
8. Alejandro B, Guillermo T, Angeles PM. Formulation and evaluation of loperamide HCl oro dispersible tablets. *Pharmaceuticals*. 2020;13(5):100. <https://doi.org/10.3390/ph13050100>
9. Pippalla S, Chintala V. Stability-indicating RP-HPLC method development and validation for determination of impurities in loperamide hydrochloride capsules dosage form. *Biomed Chromatogr*. 2025;39(4):e70027. <https://doi.org/10.1002/bmc.70027>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Н. Новиченко – систематизация и анализ нормативных документов, написание текста рукописи; Е.Л. Ковалева – идея исследования, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; П.А. Онисько – систематизация и анализ нормативных документов, написание текста рукописи; К.С. Кочетов – участие в обсуждении материалов, сбор, анализ и интерпретация данных литературы, составление табличного материала.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. A.N. Novichenko reviewed and analyzed regulatory documents, drafted the manuscript. E.L. Kovaleva conceived the study, was responsible for all aspects of the work and the integrity of all parts of the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. P.A. Onisko reviewed and analyzed regulatory documents, drafted the manuscript. K.S. Kochetov participated in discussions of the materials, collected, analyzed, and interpreted literature data, and compiled the tables.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Новиченко Анастасия Николаевна / Anastasia N. Novichenko

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2105-8932>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук / Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Онисько Полина Андреевна / Polina A. Onisko

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2241-7600>

Кочетов Константин Сергеевич / Konstantin S. Kochetov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0743-3738>

Поступила 29.10.2025

После доработки 03.04.2026

Принята к публикации 21.04.2026

Received October 29, 2025

Revised April 3, 2026

Accepted April 21, 2026