МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бипериден** |  | **ФС** |
| **Бипериден** |  |  |
| **Biperidenum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| *rac*-(1*R*)-1-[(1*R*,2*S*,4*R*)-Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]-3-(пиперидин-1-ил)-1-фенилпропан-1-ол | |
|  | |
| C21H29NO | М.м. 311,46 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % биперидена C21H29NO в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**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 спектру стандартного образца биперидена.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 270 нм должен иметь максимумы при 251, 257, 263 нм и минимумы при 254 и 261 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 90 мг субстанции, растворяют в воде, прибавляют 0,5 мл молочной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*3.* *Качественная реакция.* К 20 мг субстанции прибавляют 5 мл фосфорной кислоты концентрированной; должно образоваться зеленое окрашивание.

Температура плавления. От 112 до 116 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**\*Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 40 мг субстанции в 20 мл метанола не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, прибавляют 7 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг субстанции и 5 мг стандартного образцапримеси А в 5,0 мл метанола. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь А: *rac*-(1*R*)-1-[(1*S*,2*S*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]-3-(пиперидин-1-ил)-1-фенилпропан-1-ол.

Примесь В: *rac*-(1*R*)-1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]-3-(пиперидин-1-ил)-1-фенилпропан-1-ол.

Примесь С: *rac*-(1*R*)-1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]-3-(пиперидин-1-ил)-1-фенилпропан-1-ол.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | капиллярная, 50 м × 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана, 0,25 мкм; | | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | | |
| Расход газа-носителя  (гелий) | 0,9 мл/мин; | | |
| Деление потока | 1:75 | | |
| Объём пробы | 2 мкл; | | |
| Температура |  | Время, мин | Температура, °C |
|  | Колонка | 0 – 5  5 – 55  55 – 60 | 200  200 → 300  300 |
|  | Инжектор | – | 250 |
|  | Детектор | – | 300 |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика биперидена. | | |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверкипригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Бипериден – 1 (около 28 мин); примеси А, В и С – 0,95-1,05.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика биперидена должно быть не менее 6.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*-* *разрешение (RS)* между пиками биперидена и примеси А должно быть не менее 2,5;

*- фактор асимметрии пика (AS)* биперидена должен быть не более 1,5;

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику биперидена, должна составлять не менее 7000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- единичная идентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- сумма идентифицированных примесей – не более 1,0 %;

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

Не учитывают пики менее 0,05 %.

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, 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 35 ЕЭ на 1 мг биперидена (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл бензола и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления синей окраски (индикатор – 2 капли кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 31,15 мг биперидена C21H29NO.

Хранение. В защищенном от света месте.

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