МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Биперидена гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Бипериден, таблетки** |  |  |
| **Biperideni hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества биперидена гидрохлорида C21H29NO·HCl.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика биперидена на хроматограмме раствора стандартного образца биперидена гидрохлорида(раздел «Количественное определение).

*2. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 2 мг биперидена гидрохлорида, встряхивают с 6 мл воды и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг биперидена гидрохлорида, прибавляют 40 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. Выпаривают досуха 10,0 мл полученного раствора и растворяют сухой остаток в 2,0 мл метанола.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг стандартного образцабиперидена 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 0,1 мл испытуемого 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) | 1,0 мл/мин; |
| Деление потока | 1:10 |
| Объём пробы | 2 мкл |
| Температура |  | Время, мин | Температура, °C |
|  | Колонка | 0 – 11 – 1,41,4 – 46,446,4 – 48,0548,05 – 50 | 200200 → 204204204 → 270270 |
|  | Инжектор | – | 250 |
|  | Детектор | – | 300 |
| Время хроматографирования | 50 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Бипериден – 1 (около 35,5 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 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками биперидена и примеси А должно быть не менее 3,0.

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

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

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма идентифицированных примесей – не более 2,0 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %.

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

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают одну таблетку, прибавляют 20 мл растворителя, встряхивают, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации биперидена гидрохлорида около 0,08 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца биперидена гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание биперидена гидрохлорида C21H29NO·HCl в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика биперидена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика биперидена на хроматограмме раствора стандартного биперидена гидрохлорида; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца биперидена гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание биперидена гидрохлорида в стандартном образце биперидена гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество биперидена гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Калия дигидрофосфата раствор 0,05 М, доведенный до значения pH 2,30±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Растворитель.* Вода—метанол 35:65.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг биперидена гидрохлорида, прибавляют 200 мл растворителя, перемешивают в течение 30 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца биперидена гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца биперидена гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца биперидена гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца биперидена гидрохлорида:

*-* *фактор асимметрии* *пика (AS)* биперидена должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание биперидена гидрохлорида C21H29NO·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика биперидена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика биперидена на хроматограмме раствора стандартного биперидена гидрохлорида; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца биперидена гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание биперидена гидрохлорида в стандартном образце биперидена гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество биперидена гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.