МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бипериден** |  | **ФС.2.1.0384** |
| **Бипериден** |  |  |
| **Biperidenum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H29NO | М.м. 311,46 |
| [514-65-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*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.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % биперидена C21H29NO в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

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

*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.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 270 нм должен иметь максимумы при 251 нм, 257 нм, 263 нм и минимумы при 254 нм и 261 нм.

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

ИСПЫТАНИЯ

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 опалесценции (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»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*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 фармакопейного стандартного образцапримеси А в 5,0 мл метанола. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 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.

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; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:75; |
| Скорость потока | Газ-носитель | 0,9 мл/мин; |
| Температура | Инжектор | 250°С; |
|  | Колонка | 200°С в течение 5 мин; |
| Объём пробы |  | 2 мкл; |
| Время | Хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика биперидена. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0–5 | 200 |
|  | 5–55 | 200 → 300 |
|  | 55–60 | 300 |
| Инжектор |  | 250 |
| Детектор |  | 300 |

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.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*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.

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

- примесь А, В и С – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей А, В и С – не более 1,0 %;

- сумма других примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от суммы площадей всех пиков.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (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 в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 35 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % с концентрацией биперидена 0,5 мг/мл, а затем разводят водой для БЭТ.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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