МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Тригексифенидила гидрохлорид ФС**

**Тригексифенидил**

**Trihexyphenidyli hydrochloridum Взамен ФС 42-2971-99**

(1*RS*)-3-(Пиперидин-1-ил)-1-фе­нил-1-циклогексилпропан-1-ола гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C20H31NO·HCl | М. м. 337,93 |

Cодержит тригексифенидила гидрохлорида в количестве эквивалентном не менее 98,0 % и не более 101,0 % от количества тригексифенидила гидрохлорида C20H31NO·HCl в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Мало растворим в воде, метиленхлориде, умеренно растворим или растворим в спирте 96% .

**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 тригексифенидила гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,1 % раствора субстанции в области длин волн от 240 до 280 нм должен иметь максимумы при 251 нм, 257 нм, 263 нм и минимумы при 253 нм, 261 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции прибавляют 40 мл воды и 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М нагревают на водяной бане, затем охлаждают, доводят объём раствора водой до метки.

*3. Качественная реакция.* Растворяют0,1 г субстанции в 10 мл воды при нагревании до 30°С. Полученный раствор должен давать реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 250 до 252 °С (начало разложения, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От -0,10°до +0,10° (5 % раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»).

*Растворитель.* Метанол—метиленхлорид 20:80.

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,25 г субстанции, растворяют в растворителе, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**рН**. От 5,0 до 6,2 (1 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3). Растворяют0,1 г субстанции в 10 мл воды,свободной от углерода диоксида, при нагревании до 80°С, охлаждают до комнатной температуры.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Смешивают 300 мл воды и 0,3 мл триэтиламина, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,00±0,05 и прибавляют 700 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А (3-(Пиперидин-1-ил)-1-фенилпропан-1-он, CAS 73-63-2), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения* *Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси Аи доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 8-кратное от времени удерживания пика тригексифенидила. |

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Тригексифенидил – 1 (около 4 мин); примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

–  *разрешение* (*R*) между пиками примеси A и тригексифенидила должно быть не менее 4,0;

–  *фактор асимметрии* *пиков* (*AS*) примеси А и тригексифенидила должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* отношений площади пика тригексифенидила к площади пика примеси А должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тригексифенидила, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика тригексифенидила должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5% (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл муравьиной кислоты, добавляют 40 мл уксусного ангидрида. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски в синевато-зеленую (индикатор –кристаллический фиолетовый 0,2 мл).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 33,79 мг тригексифенидила гидрохлорида C20H31NO·HCl.

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