МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тригексифенидила гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0493** |
| **Тригексифенидил** |  |  |
| **Trihexyphenidyli hydrochloridum** |  | **Взамен ФС 42-2971-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C20H31NO·HCl | М.м. 337,93 |
| [52-49-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % тригексифенидила гидрохлорида C20H31NO·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Умеренно растворим в спирте 96 % и метиленхлориде, мало растворим 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 тригексифенидила гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Растворяют0,1 г субстанции в 10 мл воды при нагревании до 80 °С. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**Удельное вращение.** От –0,1 до +0,1 в пересчёте на сухое вещество (5 % раствор субстанции в смеси метанола и метиленхлорида 20:80, ОФС «Оптическое вращение»).

**рН раствора**. От 5,2 до 6,2 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3). Растворяют 0,1 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 значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 4,00 и прибавляют 700 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг 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 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси А (3-(пиперидин-1-ил)-1-фенилпропан-1-он [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 10,0 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 А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и 1 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**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика тригексифенидила. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

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

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

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

- *фактор асимметрии пика (АS)* примеси А и тригексифенидила должен быть не более 2,0 для каждого;

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика тригексифенидила к площади пика примеси А должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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 0,1 %);

- сумма площадей 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», 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.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 2 мл муравьиной кислоты, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до сине-зелёной окраски (индикатор – 0,2 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.