МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Цетиризина дигидрохлорид ФС**

**Цетиризин**

**Cetirizini dihydrochloridum Вводится впервые**

(2-{4-[(*RS*)-Фенил(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}этокси)уксусной кислоты дигидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C21H25ClN2O3·2HCl | М.м. 461,8 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % цетиризина дигидрохлорида C21H25ClN2O3·2HCl в пересчете на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и метиленхлориде.

**Подлинность.** *1. ИК-спектр.* 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 цетиризина дигидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность.** Раствор 1,0 г субстанции в 20,0 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 1,2 до 1,8 (5 % раствор субстанции в воде свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза  (ПФ)*. Серная кислота разведенная 9,8 % – вода – ацетонитрил 4:66:930.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации примеси A.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 2,0 мг стандартного образца цетиризина дигидрохлорида и около 2,0 мл стандартного образца примеси A цетиризина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца цетиризина для идентификации пиков (содержит примеси B, C, D, E и F) растворяют в 5,0 мл ПФ.

Примечание.

Примесь A: 1-[(*RS*)-Фенил(4-хлорфенил)метил]пиперазин, CAS 303-26-4.

Примесь B: {4-[(*RS*)-Фенил(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}уксусная кислота, CAS 113740-61-7.

Примесь C: (2-{4-[(*RS*)-Фенил(2-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}этокси)уксусная кислота, CAS 83881-59-8.

Примесь D: 1,4-Бис[фенил(4-хлорфенил)метил]пиперазин, CAS 346451-15-8.

Примесь E: [2-(2-{4-[(*RS*)-Фенил(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}этокси)этокси]уксусная кислота, CAS 682323-77-9.

Примесь F: {2-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]этокси}уксусная кислота, CAS 83881-53-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,40 см, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное времени удерживания цетиризина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации примеси A, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение p/v* между пиками примеси C и цетиризина должно быть не менее 5, где *p* – это высота пика примеси C, *v –* высота в нижней точке линии перегиба между пиками.

*Относительные времена удерживания соединений.* цетиризин – 1 (около 18 мин); примесь D – около 0,3; примесь B – около 0,7; примесь C – около 0,8; примесь E – около 1,4; примесь F – около 1,8; примесь A – около 1,9.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 0,7; примесь C –1,9; примесь D – 0,6; примесь E – 1,3; примесь F – 1,9.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– исправленные площади пиков примесей A, B, C, D, E и F не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в 1,5 раза (не более 0,15 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в 3 раза (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (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 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца цетиризина дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца цетиризина дигидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца цетиризина дигидрохлорида и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца цетиризина дигидрохлорида:

– *фактор асимметрии пика (AS)* цетиризина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика цетиризина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание цетиризина дигидрохлорида C21H25ClN2O3·2HCl в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | *–* | площадь пика цетиризина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | *–* | площадь пика цетиризина на хроматограмме раствора стандартного образца цетиризина дигидрохлорида; |
|  | *а1* | *–* | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | *–* | навеска стандартного образца цетиризина дигидрохлорида, мг; |
|  | *W* | *–* | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | *–* | содержание цетиризина дигидрохлорида в стандартном образце цетиризина дигидрохлорида, %. |

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