МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Цетиризина дигидрохлорид, ФС**

**сироп**

**Цетиризин, сироп**

**Cetirizini dihydrochloridi**

**sirupus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цетиризина дигидрохлорид, сироп. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Сиропы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цетиризина дигидрохлорида C21H25ClN2O3·2HCl.

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

**Подлинность**. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика цетиризина на хроматограмме раствора стандартного образца цетиризина дигидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**pH**. От 3,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,1 до 1,3 г/см3 (ОФС «Плотность»).

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

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

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, эквивалентный около 10 мг цетиризина дигидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, периодически встряхивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ по метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 1,0 мг стандартного образца примеси А цетризина и около 1,0 мг стандартного образца цетиризина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 1,0 мг стандартного образца цетиризина для идентификации пиков (содержит примеси B, C, D, E и F) в 5,0 мл ПФ.

Примечание.

примесь А: 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 83881-59-8;

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 | 250 × 4,6 мм, 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 испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для идентификации пиков, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Цетиризин – 1 (около 9 мин); примесь D – около 0,6; примесь B – около 0,8; примесь C – около 0,9; примесь E – около 1,2; примесь F – около 1,4; примесь A – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*.

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

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

*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:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в 10 раз (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

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

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

*Буферный раствор*. Растворяют 1,10 г натрия гептансульфоната в 2,0 л воды.

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску препарата, соответствующую около 10 мг цетиризина дигидрохлорида, прибавляют 25 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цетиризина дигидрохлорида.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца цетиризина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цетиризина дигидрохлорида 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);

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

Содержание цетиризина дигидрохлорида C21H25ClN2O3·2HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика цетиризина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цетиризина на хроматограмме раствора стандартного образца цетиризина дигидрохлорида; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, взятого для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца цетиризина дигидрохлорида, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цетиризина дигидрохлорида в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание цетиризина дигидрохлорида в стандартном образце цетиризина дигидрохлорида, %. |
|  |  | **–** | плотность препарата, г/см3. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.