МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Циннаризин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Циннаризин, таблетки** |  |  |
| **Cinnarizini tabulettae** |  | **Взамен ВФС 42-2223-97** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат циннаризин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества циннаризина C26H28N2.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика циннаризина на хроматограмме раствора стандартного образца циннаризина. Определение проводят в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

2. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 нм до 280 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца циннаризина и иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм», методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят спиртом 96 % до ожидаемой концентрации циннаризина около 0,01 мг/мл.

*Раствор сравнения.* Среда растворения—спирт 96 % 2:3.

Количество циннаризина C26H28N2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1000∙P∙F}{A\_{0}∙L∙50∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙2,5∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | – | оптическая плотность раствора стандартного образца циннаризина; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца циннаризина, мг; |
|  | *P* | – | содержание циннаризина в стандартном образце циннаризина, %; |
|  | *F* |  | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество циннаризина в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) циннаризина C26H28N2.

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

*Аммония ацетата раствор 1 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Аммония ацетата раствор 1 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил 2:998.

*Растворитель.* ПФА—вода—метанол 1:1:2.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 125 мг циннаризина, прибавляют 25 мл метанола, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, перемешивают на магнитной мешалке со скоростью 400 об/мин в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 4000 об/мин.

*Раствор стандартного образца циннаризина*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца циннаризина, растворяют в метаноле 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 метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12,5 мг стандартного образца циннаризина, 15 мг стандартного образца флунаризина гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 9,0 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца циннаризина и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 1-(дифенилметил) пиперазин, CAS 841-77-0.

Примесь В: 1-(дифенилметил)-4-[(2*Z*)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]пиперазин; CAS 750512-44-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 8 | 75 → 50 | 25 → 50 |
| 8 – 20 | 50 → 30 | 50 → 70 |
| 20 – 30 | 30 → 75 | 70 → 25 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца циннаризина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Циннаризин – 1 (около 17,5 мин); примесь A – около 0,33; флунаризин – около 1,1; примесь B – около 1,12.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками циннаризина и флунаризина должно быть не менее 4;

*- фактор асимметрии пиков (AS)* циннаризина и флунаризина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пиков флунаризина и циннаризина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*- эффективности хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику циннаризина должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,1; примесь B – 0,8, примеси с относительным временем удерживания около 0,18 и около 0,65 – 1,8.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙100∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙80∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика циннаризина на хроматограмме раствора стандартного образца циннаризина; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца циннаризина, мг; |
|  | *P* | − | содержание циннаризина в стандартном образце циннаризина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество циннаризина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,25 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

**Однородность дозирования**.Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,0 мл воды, перемешивают до распада таблетки, прибавляют 80 мл растворителя и встряхивают в течение 10 мин. Доводят объём полученного раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации циннаризина 0,01 мг/мл.

Содержание циннаризина C26H28N2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙F}{A\_{0}∙L∙50∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙25∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца циннаризина; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца циннаризина, мг; |
|  | *P* | – | содержание циннаризина в стандартном образце циннаризина, %.; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество циннаризина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Растворитель*. Спирт 96 %.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимость. 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг циннаризина, прибавляют 80 мл растворителя, встряхивают в течение 20 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца циннаризина*.Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца циннаризина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. Растворитель.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца циннаризина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 253 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание циннаризина C26H28N2 в препарате в процентах (*Х*) от заявленного количества, вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙50∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙1∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙2∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца циннаризина; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца циннаризина, мг; |
|  | *P* | − | содержание циннаризина в стандартном образце циннаризина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* |  | заявленное количество циннаризина в одной таблетке, мг; |

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