МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Циннаризин** |  | **ФС** |
| **Циннаризин** |  |  |
| **Cinnarizinum** |  | **Взамен ФС 42-3513-98** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 1-(Дифенилметил)-4-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]пиперазин |
|  |
| C26H28N2 | М.м. 368,53 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % циннаризина C26H28N2 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в хлороформе метиленхлориде, растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 % и метаноле, умеренно растворим в эфире и практически нерастворим в воде.

**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 циннаризина.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика 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 10 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца циннаризина*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца циннаризина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**Температура плавления.** От 118 до 122 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 20 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щелочность.** Около 0,5 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл воды, перемешивают до получения однородной суспензии и кипятят в течение 2 мин. После охлаждения раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора водой до метки (раствор А).

К 10 мл раствора А прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %; розовое окрашивание должно появляться при добавлении не более 0,25 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 10 мл раствора А прибавляют 0,1 мл метилового красного раствор 0,05 %; красное окрашивание должно появляться при добавлении не более 0,25 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**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 этим же растворителем до метки.

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

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25,0 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12,5 мг стандартного образца циннаризина, 15 мг стандартного образца флунаризина гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом 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.

Примесь С: 4-(дифенилметил)-1,1-бис[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]пиперазин-1-ий хлорид; CAS 95062-18-3.

Примесь D: 4-[(1*E*,5*E*)-1,6-дифенилгекса-1,5-диен-3-ил]-1-(дифенилметил)пиперазин; CAS 1199751-98-8.

Примесь Е: 1,4-бис(дифенилметил)пиперазин; CAS 216581-01-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 75 → 10 | 25 → 90 |
| 20 – 25 | 10 | 90 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Циннаризин – 1 (около 11 мин); примесь А – около 0,4; флунаризин – около 1,05; примесь В – около 1,1; примесь С – около 1,2; примесь D – около 1,6; примесь Е – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками циннаризина и флунаризина должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* циннаризина должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика циннаризина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей A, B, С, D, Е не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С в течение 4 ч.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (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 1,0 субстанции с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

*Растворитель.* Уксусная кислота безводная—метилэтилкетон 10:70.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют 50 мл растворителя, прибавляют 0,2 мл нафтолбензеина раствора 0,2 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода жёлтой окраски в зелёную. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 18,43 мг циннаризина C26H28N2.

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