**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цетиризина дигидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0687** |
| **Цетиризин** |  |  |
| **Cetirizini dihydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H25ClN2O3·2HCl | М.м. 461,81 |
| [83881-52-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % цетиризина дигидрохлорида C21H25ClN2O3·2HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца цетиризина дигидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

**рН раствора.** От 1,2 до 1,8 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг 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 проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом цетиризина для идентификации пиков, содержащем примеси B, C, D, E и F, растворяют в 5,0 мл ПФ.

*Раствор для идентификации примеси A.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца цетиризина дигидрохлорида и 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси A, 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.

Примечание

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

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

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

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 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 пика цетиризина. |

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

*Относительное время 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.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей B, C, D, E и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу цетиризина для идентификации пиков. Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора для идентификации примеси А.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси C и цетиризина должно быть не менее 5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают 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 каждой из примесей A, B, C, D, E и F не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (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 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (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 0,1 г (точная навеска) субстанции в 70 мл смеси вода—ацетон 30:70 и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,39 мг цетиризина дигидрохлорида C21H25ClN2O3·2HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.