ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

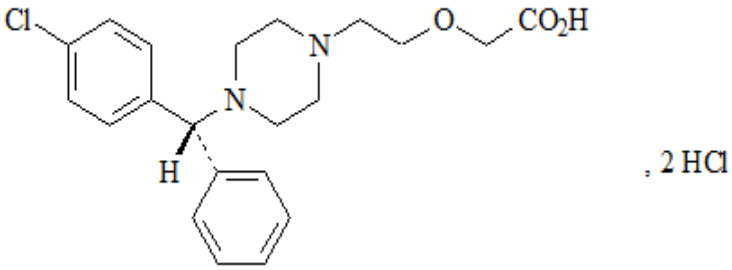
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

ЦЕТИРИЗИНА ДИГИДРОХЛОРИД

Cetirizini dihydrochloridum

Cetirizine dihydrochloride



$C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ M_r 461,8
[83881-52-1]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(*RS*)-2-[2-[4-[(4-Хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]уксуной кислоты дигидрохлорид.

Содержание: от 99,0 % до 101,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или почти белый порошок.

***Растворимость*:** легко растворима в воде, практически нерастворима в ацетоне и в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: Б, Г.

Вторая идентификация: А, В, Г.

А. **Спектрофотометрия** (*ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»*).

ПРОЕКТ

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 50 мл раствора 10,3 г/л *хлороводородной кислоты Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят раствором 10,3 г/л *хлороводородной кислоты Р* до объёма 100,0 мл.

Спектральный диапазон: 210–350 нм;

Максимум поглощения: при 231 нм.

Удельное поглощение в максимуме поглощения: от 359 до 381.

Б**. ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *цетиризина дигидрохлорида.*

Б. **Тонкослойная хроматография** (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг фармакопейного стандартного образца *цетиризина дигидрохлорида* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг фармакопейного стандартного образца *хлорфенамина малеата* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 5 мл. Смешивают 1 мл полученного раствора с 1 мл раствор сравнения (а).

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка, покрытая слоем силикагеля* GF_{254} *Р*;

– *подвижная фаза: аммиака раствор концентрированный Р – метанол Р –метиленхлорид Р* (1:10:90 *об/об/об*);

– *объём наносимой пробы*: 5 мкл;

– *пробег фронта подвижной фазы*: более 2/3 пластинки;

– *высушивание*: в потоке холодного воздуха;

– *детектирование*: в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

ПРОЕКТ

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

– должны обнаруживаться две чётко разделённые зоны адсорбции.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения(а), соответствующая ей по величине.

Г. Испытуемый образец должен давать реакцию (А) на хлориды (*ОФС «Качественные реакции для идентификации*»).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (*ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II*). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения BY_7.

pH раствора (*ОФС «Потенциометрическое определение pH»*). От 1,2 до 1,8. Определение проводят с использованием раствора S.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора подвижной фазой до 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 2 мг фармакопейного стандартного образца *цетиризина дигидрохлорида* и 2 мг фармакопейного стандартного образца *цетиризина примеси А* растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора подвижной фазой до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объёма 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора доводят

ПРОЕКТ

подвижной фазой до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объёма 10,0 мл.

Раствор сравнения (в). Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца *цетиризина для идентификации пиков (содержащего примеси B, C, D, E и F)* растворяют в 5,0 мл подвижной фазы.

Условия хроматографирования:

– *колонка:* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии Р*, с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 25 °С;

– *подвижные фазы*: *серная кислота разбавленная Р–вода Р–ацетонитрил Р* (0,4 : 6,6 : 93 *об/об/об*);

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 230 нм;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл;

– *время хроматографирования*: должно в 3 раза превышать время удерживания цетиризина.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *цетиризина для идентификации пиков* и хроматограмму раствора сравнения (в), для идентификации пиков примесей *B, C, D, E и F* и хроматограмму раствора сравнения (а) для идентификации пика примеси А.

Относительная удерживание по цетиризину (время удерживания – 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 1,37; примесь A – около 1,42.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (в)):

– *отношение пик/впадина:* не менее 5, где H_p– высота пика примеси C относительно базовой линии, и H_v– высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика цетиризина.

Пределы содержания примесей:

ПРОЕКТ

– *поправочные коэффициенты*: для расчёта содержания умножают площади пиков примесей на соответствующий поправочный коэффициент: примесь A – 0,7; примесь C – 1,9; примесь D – 0,6; примесь E – 1,3; примесь F – 1,9.

– *примеси A, B, C, D, E, F:* для каждой примеси не более чем 1,5 кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,15 %);

– *неспецифицированные примеси*: для каждой примеси не более площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,10 %);

– *сумма примесей*: не более чем 3 кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,3 %);

– *неучитываемый предел:* 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05 %);

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,2 %. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 70 мл смеси 30 объёмов *воды Р* и 70 объёмов *ацетона Р,* и титруют *раствором натрия гидроксида Р*. 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 $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$.

ХРАНЕНИЕ

ПРОЕКТ

В защищённом от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *G.*

A. (*RS*)-1-[(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин,

B. (*RS*)-2-[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота,

C. (*RS*)-2-[2-[4-[(2-хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]уксусная кислота,

D. 1,4-бис[(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин,

E. (*RS*)-2-[2-[2-[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]уксусная кислота (этоксицетиризин),

F. 2-[2-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]этокси]уксусная кислота,

G. (*RS*)-2-[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этан-1-ол.

ПРОЕКТ