МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дезлоратадин** |  | **ФС.2.1.0405** |
| **Дезлоратадин** |  |  |
| **Desloratadinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C19H19ClN2 | М.м. 310,82 |
| [100643-71-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11-(Пиперидин-4-илиден)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]цикло­гепта[1,2‑*b*]пиридин.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % дезлоратадина C19H19ClN2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый, белый с розоватым оттенком или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в спирте 96 %, мало растворим или очень мало растворим в гептане, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца дезлоратадина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метилизобутилкетона, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дезлоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца дезлоратадина (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Дифрактограмма субстанции должна соответствовать дифрактограмме фармакопейного стандартного образца дезлоратадина (ОФС «Рентгеновская порошковая дифрактометрия»).

Для определения испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец дезлоратадина раздельно растирают в агатовой ступке в тонкодисперсный порошок. Помещают образцы в держатель, уплотняют и затирают полированным предметным стеклом. Записывают дифрактограммы испытуемого и фармакопейного стандартного образцов.

*Условия дифракционного рентгеновского анализа*

|  |  |
| --- | --- |
| *Кβ*-фильтр | никель; |
| Напряжение | 40 кВ; |
| Ток | 35 мА; |
| Длина волны | 1,5418 Å; |
| Начальный угол 2θ | 2°; |
| Конечный угол 2θ | 50°; |
| Скорость сканирования | 0,2 с/шаг; |
| Увеличение | 0,02°/шаг; |
| Тип сканирования | непрерывное; |
| Скорость вращения | 30 об/мин; |
| Тип щели расходимости | фиксированный; |
| Размер щели | 0,3°; |
| Антирассеивающая щель | 3 мм. |

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

*Раствор А*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,865 г натрия додецилсульфата, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 0,5 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 430:570.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 15 мл ПФ и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дезлоратадина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дезлоратадина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ 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*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 4 мг фармакопейного стандартного образца дезлоратадина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А и В, растворяют в ПФ 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 чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дезлоратадина и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (11*RS*)-11-(пиперидин-4-ил)-11-фтор-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2‑*b*]пиридин [298220-99-2].

Примесь В: (11*RS*)-11-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2‑*b*]пиридин [183198-49-4].

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика дезлоратадина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца дезлоратадина, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дезлоратадин –1 (около 21 мин); примесь А – около 0,8; примесь В – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дезлоратадина для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и дезлоратадина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* дезлоратадина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дезлоратадина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,6; примесь В – 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика дезлоратадина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси A не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика дезлоратадина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика дезлоратадина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь пика дезлоратадина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,25 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.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца дезлоратадина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дезлоратадина:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* дезлоратадина должен быть не менее 0,5 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дезлоратадина должно быть не более 2 % (6 введений).

Содержание дезлоратадина C19H19ClN2 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дезлоратадина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дезлоратадина на хроматограмме раствора стандартного образцадезлоратадина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца дезлоратадина, мг; |
|  | *P* | – | содержание дезлоратадина в фармакопейном стандартном образце дезлоратадина, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации