МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лоратадин** |  | **ФС.2.1.0126** |
| **Лоратадин** |  |  |
| **Loratadinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0126.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H23ClN2O2 | М.м. 382,88 |
| [79794-75-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % лоратадина C22H23ClN2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 лоратадина.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси

*1. Примесь H.* Не более 0,1 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг изоамилбензоата, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в метиленхлориде, прибавляют 1,0 мл раствор стандартного образца примеси Н, 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Н.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг фармакопейного стандартного образца примеси Н, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствор стандартного образца примеси Н, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

Примечание

Примесь H:этил(4-оксопиперидин-1-карбоксилат) [29976-53-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 25 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана,0,52 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:30; |
| Скорость потока  | 1,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0–1 | 80 |
|  | 1–23 | 80 → 300 |
|  | 23–33 | 300 |
| Инжектор |  | 260 |
| Детектор |  | 300 |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Лоратадин – 1 (около 32 мин); примесь Н – около 0,33; изоамилбензоат – около 0,37.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси Н и изоамилбензоата должно быть не менее 2,0;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси Н должно быть не менее 10.

Содержание примеси H в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{(B\_{1}-B\_{0})∙a\_{0}∙P∙5∙1∙5}{B\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика примеси Н к площади пика изоамилбензоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | – | отношение площади пика примеси Н к площади пика изоамилбензоата на хроматограмме стандартного раствора;  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца примеси Н, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси Н в стандартном образце примеси Н, %. |

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Буферный раствор.* Растворяют6,8 г калия дигидрофосфата в 500 мл воды и доводят рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,80, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводя объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор—ацетонитрил 300:350:400.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём ПФ до 50 мл. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают5 мг фармакопейного стандартного образца примеси F, 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 ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают5 мг фармакопейного стандартного образца лоратадина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А и Е, растворяют в ПФ, прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца примеси F и доводят объём ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: этил{4-[(11*RS*)-11-гидрокси-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2‑*b*]пиридин-11-ил]пиперидин-1-карбоксилат} [133284-74-9].

Примесь B: 8-хлор-5,6-дигидро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2‑*b*]пи­ридин-11-он [31251-41-9].

Примесь C: этил[4-(4,8-дихлор-5,6-дигидро-11*H*-бензо[5,6]циклогеп­та[1,2‑*b*]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-карбоксилат] [165739-83-3].

Примесь D: 11-(пиперидин-4-илиден)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2‑*b*]пиридин [100643-71-8].

Примесь E: этил{4-[(11*RS*)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогеп­та[1,2‑*b*]пиридин-11-ил]-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилат} [170727-59-0].

Примесь F: этил{4-[(11*RS*)-11-фтор-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2‑*b*]пиридин-11-ил]пиперидин-1-карбоксилат} [125743-80-8].

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; сферический, с очень низкой силанольной активностью; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём вводимой пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика лоратадина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Лоратадин – 1 (около 12 мин); примесь D – около 0,2; примесь B – около 0,4; примесь F – около 0,9; примесь E – около 1,1; примесь А – около 2,4; примесь C – около 2,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примесей A и E используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу лоратадина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками лоратадина и примеси Е должно быть не менее 2,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,7; примесь Е – 1,9; примесь F – 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика каждой из примесей A, B, C, D и E не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет 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.

**Сульфаты.** Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Озоляют 1,33 г субстанции при 800±25 °С и остаток растворяют в 20 мл воды. При необходимости фильтруют до получения прозрачного раствора.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Остаточные органические растворители. В соответствии 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 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 38,29 мг лоратадина C22H23ClN2O2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.