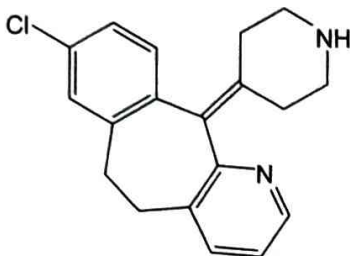


DESLORATADIN



$C_{19}H_{19}ClN_2$

P.t.l: 310,8

Desloratadin là 8-cloro-11-(piperidin-4-yliden)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{19}ClN_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan hoặc thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol (96 %), khó tan hoặc rất khó tan trong heptan.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của desloratadin chuẩn. Nếu phổ đo được ở trạng thái rắn có sự khác biệt thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methyl isobutyl keton* (TT), bay hơi đến khô, ghi phổ của cặn thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,865 g *natri dodecyl sulfat* (TT) trong nước, thêm 0,5 ml *acid trifluoroacetic* (TT) và pha loãng đến 1000 ml với nước. Trộn 57 thể tích dung dịch thu được với 43 thể tích *acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg desloratadin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg desloratadin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A và B) trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silicagel* dùng cho sắc ký (4 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Thời gian chạy sắc ký bằng 2,5 lần thời gian lưu của desloratadin.

Sử dụng sắc ký đồ được cung cấp kèm theo desloratadin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A và B.

Thời gian lưu tương đối so với desloratadin (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic desloratadin không nhỏ hơn 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ desloratadin trong dung dịch đối chiếu (2), nhân diện tích pic tạp chất A và tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 1,6.

Giới hạn:

Tạp chất B: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất A: Không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,4 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (11*RS*)-8-cloro-11-fluoro-11-(piperidin-4-yl)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2*b*]pyridin.

Tạp chất B: (11*RS*)-8-cloro-11-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic desloratadin phải từ 0,5 đến 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm desloratadin, $C_{19}H_{19}ClN_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic desloratadin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{19}H_{19}ClN_2$ của desloratadin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Chế phẩm

Viên nén, sirô.

VIÊN NÉN DESLORATADIN

Là viên nén chứa desloratadin. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng desloratadin, $C_{19}H_{19}ClN_2$, từ 93,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại xác định trên pic chính của dung dịch thử phải có các cực đại hấp thụ và cực tiểu hấp thụ giống với phổ hấp thụ từ ngoại xác định trên pic chính của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc qua màng lọc 0,45 μ m, bỏ 5 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,01 mg/ml desloratadin chuẩn trong môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng 282 nm, trong cốc đo dày 1 cm. mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng desloratadin, $C_{19}H_{19}ClN_2$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của desloratadin trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng desloratadin, $C_{19}H_{19}ClN_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml nước, lắc để viên rã. Thêm methanol (TT) đến khoảng 70 % thể tích bình, lắc siêu âm 10 min, để nguội và thêm methanol (TT) đến vạch. Lắc đều, ly tâm lấy dịch

trong. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Bảo quản các dung dịch chứa desloratadin tránh ánh sáng.

Pha động A: Hòa tan 4,35 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1 L nước, điều chỉnh đến pH 3,2 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Pha động C: *Methanol* (TT).

Dung môi pha mẫu: *Methanol* - nước (90 : 10).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nén, cho vào bình định mức dung tích thích hợp. Thêm nước khoảng 10 % thể tích bình, để các viên rã. Thêm methanol (TT) khoảng 50 % thể tích bình, khuấy trong ít nhất 60 min. Để dung dịch về nhiệt độ phòng và thêm methanol (TT) đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được, lấy phần dịch trong làm dung dịch thử (dung dịch chứa 0,2 mg/ml desloratadin).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,002 mg/ml desloratadin chuẩn và tạp chất F chuẩn của desloratadin trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,1 μ g/ml desloratadin chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3 μ m).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Pha động C (% tt/tt)
0	70	15	15
12	70	15	15
30	40	30	30
45	40	30	30
47	70	15	15
55	70	15	15

Thời gian lưu tương đối so với desloratadin: Decloro desloratadin khoảng 0,37; dehydro desloratadin khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,8; loratadin khoảng 2,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic desloratadin không nhỏ hơn 1500; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic desloratadin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu không nhỏ hơn 10 đối với pic desloratadin.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất F trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất F trên sắc ký đồ của dung