МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азеластина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Азеластин** |  |  |
| **Azelastini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
| 2-[(4*RS*)-1-Метилазепан-4-ил]-4-[(4-хлорфенил)метил]фталазин-1(2*H*)-она гидрохлорид |



|  |  |
| --- | --- |
| C22H24ClN3O·HCl | М. м. 418,4 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % азеластина гидрохлорида C22H24ClN3O·HCl в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в метиленхлориде и этаноле, умеренно растворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца азеластина гидрохлорида.

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

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора» прибавляют 0,2 мл бромтимолового синего раствора 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 45:55.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,16 г натрия октансульфоната и 0,68 г калия дигидрофосфата, растворяют в 740 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислоты раствором 2 М до 3,0-3,1 и прибавляют 260 мл ацетонитрила, перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,125 г субстанции, растворяют в растворителе 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 растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помешают по 1 мг бензогидразида (примесь А), стандартного образца азеластина примеси В, 2-[(4-хлорфенил)ацетил]бензойной кислоты (примеси С), стандартного образца азеластина примеси D и стандартного образца азеластина примеси Е, растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: бензогидразид, CAS 613-94-5;

Примесь В: *N'*-[(4*RS*)-1-метилазепан-4-ил]бензогидразид, CAS 110406-94-5;

Примесь С: 2-[(4-хлорфенил)ацетил]бензойная кислота, CAS 53242-76-5;

Примесь D: 4-[(4-хлорфенил)метил]фталазин-1(2*H*)-он, CAS 53242-88-9;

Примесь Е: 3-[(4-хлорфенил)метилиден]-2-бензофуран-1(3*H*)-он*,* CAS 20526-97-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель** цианосилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика азеластина. |

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А, В, С, D и Е используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Азеластин – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,3; примесь С – около 0,4; примесь D – около 0,6; примесь Е – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси Е и азеластина должно быть не менее 2,0;

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси С и примеси D должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика азеластина должно быть не менее 90.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 2,6; примесь В – 4,5; примесь С – 2,0; примесь Е – 2,8.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей А, В, С, Е и D не должны 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 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

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 около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 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.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 30 мл уксусного ангидрида Полученный раствор немедленно 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 41,84 мг азеластина гидрохлорида C22H24ClN3O·HCl.

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.