**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азеластина гидрохлорид, спрей назальный дозированный** |  | **ФС** |
| **Азеластин, спрей назальный дозированный** |  |  |
| **Azelastini hydrochloridi spray nasale divisum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат азеластина гидрохлорид, спрей назальный дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 93,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества азеластина гидрохлорида C22H24ClN3O·HCl.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

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

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном B8 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,6 до 7,1 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 13,6 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор*. При необходимости препарат разводят водой до концентрации азеластина гидрохлорида около 1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца азеластина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 13 мг (точная навеска) стандартного образца азеластина гидрохлорида, растворяют в 80 мл ацетонитрила и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 13 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D, растворяют в 80 мл ацетонитрила и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца примеси D и раствора стандартного образца азеластина гидрохлорида, и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 209 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 85 | 15 |
| 5 – 9 | 85 → 70  | 15 → 30 |
| 9 – 20 | 70 → 35 | 30 → 65 |
| 20 – 22 | 35 → 85 | 65 → 15 |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Азеластин – 1 (около 10,9 мин); примесь D – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси D и азеластина должно быть не менее 4,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика азеластина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси D должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Содержание примеси D в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙G∙P∙1}{S\_{0}∙ρ∙L∙100∙100∙1000}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙G∙P}{S\_{0}∙ρ∙L∙10 000 000} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси D на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси D на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси D, мг; |
|  | *ρ* | **–** | плотность препарата, г/см3; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси D в стандартном образце примеси D, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной дозы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество азеластина гидрохлорида в одной дозе препарата, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙G∙P∙1}{S\_{0}∙ρ∙L∙100∙100∙1000}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙G∙P}{S\_{0}∙ρ∙L∙10 000 000} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика азеластина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца азеластина гидрохлорида, мг;  |
|  | *ρ* | **–** | плотность препарата, г/см3; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание азеластина гидрохлорида в стандартном образце азеластина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной дозы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество азеластина гидрохлорида в одной дозе препарата, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

-  примесь D – не более 0,4 %;

- любая другая примесь – не более 0,4 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

**Однородность массы дозы.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

**Количество доз в упаковке.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор аммония гидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,64 г аммония гидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор фосфорной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл воды, прибавляют 5,0 мл фосфорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,5 г натрия октансульфоната в 900 мл раствора аммония гидрофосфата и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 5,40±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора раствором аммония гидрофосфата до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 250:600.

*Растворитель.* Буферный раствор—ацетонитрил 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 5 мг азеластина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца азеластина гидрохлорида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца азеластина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125× 4,0 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 290 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца азеластина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца азеластина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* азеластина должен быть не более 4,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика азеластина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание азеластина гидрохлорида C22H24ClN3O·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | **–** | площадь пика азеластина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | **–** | площадь пика азеластина на хроматограмме раствора стандартного образца азеластина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца азеластина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание азеластина гидрохлорида в стандартном образце азеластина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной дозы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество азеластина гидрохлорида в одной дозе препарата, мг. |

**Хранение**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».