МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Амброксола гидрохлорид, ФС**

**капсулы с пролонгированным**

**высвобождением**

**Амброксол,**

**капсулы с пролонгированным**

**высвобождением**

**Ambroxoli hydrochloridum,**

**capsulae cum extensum release Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амброксола гидрохлорид, капсулы с пролонгированным высвобождением. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амброксола гидрохлорида C13H18Br2N2O ∙ HCl.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

 *Буферный раствор.* 1,32 г аммония фосфата растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 7,5 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до 1 л, перемешивают.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор – ацетонитрил 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 50 мг амброксола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, встряхивают с 70 мл ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

 *Раствор стандартного образца амброксола гидрохлорида.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца амброксола гидрохлорида растворяют в воде и доводят объём водой до 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

 *Раствор стандартного образца примеси В.*Около20 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В (*транс*-4-[6,8-дибром-1,4-дигидрохиназолин-3(2*Н*)-ил]циклогексан-1-ол, CAS 18683-95-9) растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 25 мл. 1 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

 *Раствор сравнения А.* Готовится из следующих двух растворов.

 *Раствор А*: 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В доводят ПФ до 20,0 мл.

 *Раствор Б*: Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца амброксола гидрохлорида растворяют в ПФ и доводят ПФ до 20,0 мл.

 Смешивают равные объёмы растворов А и Б. Полученный раствор содержит 1,0 мг/мл амброксола гидрохлорида и 0,001 мг/мл примеси В.

*Раствор сравнения Б.* 10,0 мл раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы стандартного образца амброксола гидрохлорида, растворы сравнения А и Б.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 оС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

*Пригодность хроматографической системы*:

- на хроматограмме раствора сравнения А *разрешение (R)* между пиками амброксола и примесью В - не менее 4,0;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика амброксола на хроматограмме раствора сравнения Б - не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика амброксола на хроматограмме раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида - не более 3,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки* для пика амброксола на хроматограмме раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида - не менее 3000;

- *фактор асимметрии* пика амброксола на хроматограмме раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида - от 0,8 до 2,0.

*Относительные времена удерживания соединений.* Амброксол – 1 (около 7 мин), примесь В - около 0,7.

Содержание каждой примеси в препарате в процентах ($X)$ вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙N\_{0}∙L∙20∙50∙20}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика амброксола на хроматограмме раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца амброксола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание амброксола гидрохлорида в стандартном образце, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество амброксола гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей.*

- Любая единичная примесь – не более 0,5 %;

- сумма всех примесей, рассчитываемая арифметическим сложением единичных, – не более 1,0 %.

 Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика на хроматограмме раствора сравнения Г (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*.Содержимое одной капсулы помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 5 мин, прибавляют 80 мл буферного раствора, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, доводят объём раствора буферным раствором до метки и фильтруют. 5,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до концентрации амброксола гидрохлорида около 0,25 мг/мл.

Содержание амброксола гидрохлорида в одной капсуле в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика амброксола гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика амброксола гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца амброксола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание амброксола гидрохлорида в стандартном образце амброксола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество амброксола гидрохлорида в одной капсуле, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

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

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

*Испытуемый раствор*. Отбирают 10 капсул и определяют среднюю массу содержимого одной капсулы. Точную навеску порошка содержимого капсул, содержащую около 50 мг амброксола гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 5 мин, прибавляют 80 мл буферного раствора, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, доводят объём раствора буферным раствором до метки и фильтруют. 5,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца амброксола гидрохлорида*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца амброксола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора стандартного образца) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику амброксола гидрохлорида должна быть не менее 2000 т.т.;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика амброксола гидрохлорида должно быть не более 2,0 %.

Содержание амброксола гидрохлорида в капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика амброксола гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика амброксола гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца амброксола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание амброксола гидрохлорида в стандартном образце амброксола гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество амброксола гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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