МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Амброксола гидрохлорид, ФС**

**раствор для приёма внутрь**

**и ингаляций**

**Амброксол,**

**раствор для приёма внутрь**

**и ингаляций**

**Ambroxoli hydrochloridum,**

**solutio pro receptione intus**

**et inhalations Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амброксола гидрохлорид, раствор для приёма внутрь и ингаляций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы», ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и ниже приведенным требованиям.

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

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность**

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

*2. ТСХ. Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ*). Аммиак водный – толуол – ацетон 10:15:75.

*Раствор для опрыскивания*. 0,1 г висмута нитрата основного и 2 г калия йодида растворяют в смеси 30 мл уксусной кислоты и 20 мл воды, после чего доводят водой до 100 мл.

*Испытуемый раствор*. Препарат без разведения.

*Раствор стандартного образца амброксола гидрохлорида.* 75 мг стандартного образца амброксола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для опрыскивания и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида.

**рН.** От 2,8 до 6,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Относительная плотность**. От 1,005 до 1,170 (ОФС «Плотность», метод 1).

**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.* Объём препарата, соответствующий около 15 мг амброксола гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1,0 мл метанола и обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 3 мин. К полученному раствору прибавляют 25 мл буферного раствора и перемешивают. Доводят объём раствора буферным раствором 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:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика амброксола на хроматограмме раствора стандартного образца амброксола гидрохлорида; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца амброксола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание амброксола гидрохлорида в стандартном образце, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество амброксола гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей.*

- Любая единичная примесь – не более 0,2 %;

- сумма всех примесей, рассчитываемая арифметическим сложением единичных, – не более 2,0 %.

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

**Извлекаемый объём**. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

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

*Стандартный раствор.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца амброксола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1,0 мл метанола и обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 3 мин. К полученному раствору прибавляют 25 мл буферного раствора и перемешивают. Доводят объём раствора буферным раствором до метки и фильтруют.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

Содержание амброксола гидрохлорида C13H18Br2N2O ∙ HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика амброксола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика амброксола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца амброксола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание амброксола гидрохлорида в стандартном образце амброксола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание амброксола гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

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