МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Бромгексина гидрохлорид, таблетки ФС**

**Бромгексин, таблетки**

**Bromhexini hydrochloridi tabulattae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бромгексина гидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бромгексина гидрохлорида C14H20Br2N2∙HCl.

**Описание**. Содержание раздела должно соответствовать ОФС «Таблетки».

**Подлинность**. *1. Спектрофотометрия*. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца в области длин волн от 220 до 400 нм должны иметь максимум при длине волны 318 нм («Количественное определение»).

2. Качественная реакция. К навеске порошка растертых таблеток, содержащей 28-56 мг бромгексина гидрохлорида, прибавляют 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, энергично встряхивают в пробирке с притертой пробкой и фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента». Полученный фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. Качественная реакция. Осадок после отделения фильтрата, использованного для определения хлоридов, обрабатывают на фильтре 5 мл серной кислоты разведенной 16 %. К полученному раствору прибавляют 4 мл 30 % раствора натрия гидроксида, перемешивают, кипятят в течение 3 мин и охлаждают. К полученной смеси прибавляют 5 мл воды, 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента». К фильтрату прибавляют 2 мл 5 % раствора хлорамина и 3 мл углерода тетрахлорида, смесь энергично встряхивают и оставляют на 15 мин. Слой углерода тетрахлорида должен окраситься в желто-оранжевый цвет.

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации бромгексина гидрохлорида около 0,008 мг/мл.

*Раствор стандартного образца*. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца бромгексина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл спирта 95 % и доводят объем раствора средой растворения до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 311 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество бромгексина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца бромгексина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание бромгексина гидрохлорида в стандартном образце бромгексина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество бромгексина гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) бромгексина гидрохлорида C14H20Br2N2∙HCl.

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

*Буферный раствор рН 7,0*. 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной растворяют в 950 мл воды, доводят рН раствором триэтиламина до 7,0 ± 0,1 и доводят объем раствора водой до 1 л.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – буферный раствор рН 7,0 9:1.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 25 мг бромгексина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 6 мл метанола, перемешивают в течение 10 мин, доводят объем раствора метанолом до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5 мг стандартного образца примеси С бромгексина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора, 7 мл метанола, перемешивают до полного растворения и доводят объем раствора метанолом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание:

Примесь С: 2-{[метил(циклогексил)амино]метил}анилин, CAS 57365‑08-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками бромгексина и примеси С бромгексина должно быть не менее 12,0;

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная для пика бромгексина, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика бромгексина должен быть не более 2.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика бромгексина должно быть не более 5 %.

*Относительные времена удерживания соединений*. Бромгексин – 1, примесь С – около 0,4.

Хроматографируют испытуемый раствор. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика только 1 примеси не должна более чем в 4 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 6 раз превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,05 %).

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

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл спирта 95 %, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят водой до концентрации бромгексина гидрохлорида около 0,08 мг/мл.

Содержание бромгексина гидрохлорида C14H20Br2N2∙HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) в одной таблетке вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца бромгексина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание бромгексина гидрохлорида в стандартном образце бромгексина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество бромгексина гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 10 мг бромгексина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл спирта 95 %, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца бромгексина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 150 мл спирта 95 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения*. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – спирт 95 % 1:24.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 318 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание бромгексина гидрохлорида C14H20Br2N2∙HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙50∙25∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙200∙25∙10∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙4}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бромгексина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бромгексина гидрохлорида в стандартном образце бромгексина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бромгексина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.