МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбоцистеин, сироп** |  | **ФС** |
| **Карбоцистеин, сироп** |  |  |
| **Carbocisteini sirupus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат карбоцистеин, сироп. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Сиропы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества карбоцистеина C5H9NO4S.

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

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

**pH.** От 5,0 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** В соответствии с ОФС «Плотность», метод 1.

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

Растворы, содержащие карбоцистеин и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 4,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 430:570. Доводят рН полученного раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 4,20±0,05.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 40 мг карбоцистеина, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца карбоцистеина лактама натрия.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5,7 мг (точная навеска) стандартного образца карбоцистеина лактама натрия (CAS 88933-48-6), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца карбоцистеина сульфоксида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца карбоцистеина сульфоксида (смесь диастереомеров, CAS 5439-87-2), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца карбоцистеина лактама натрия и 2,0 мл раствора стандартного образца карбоцистеина сульфоксида и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца карбоцистеина сульфоксида и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Карбоцистеина лактам: (3*R*)-5-оксо-3-тиоморфолинкарбоновая кислота, CAS 62305-89-9.

Карбоцистеина сульфоксид: (2*R*)-2-амино-3-(карбоксиметилсульфинил)пропановая кислота, CAS 20960-90-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 5 мкм;  |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Уравновешивают колонку ПФ в течение не менее 12 ч.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Карбоцистеин – 1 (около 17 мин); карбоцистеина лактам – около 0,7; карбоцистеина сульфоксид – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика карбоцистеина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками карбоцистеина и карбоцистеина сульфоксида должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* карбоцистеина лактама и карбоцистеина сульфоксида должен быть не более 2,0, для каждого;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков карбоцистеина лактама и карбоцистеина сульфоксида должно быть не более 10,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*,рассчитанная по каждому из пиков карбоцистеина лактама и карбоцистеина сульфоксида, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* карбоцистеина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика карбоцистеина должно быть не более 10,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*,рассчитанная по пику карбоцистеина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание карбоцистеина лактама в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ∙10∙2∙161,18}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙10∙183,16}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ∙161,18}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5∙183,16} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика карбоцистеина лактама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбоцистеина лактама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца карбоцистеина лактама натрия, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание карбоцистеина лактама натрия в стандартном образце карбоцистеина лактама натрия, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество карбоцистеина в препарате, мг/мл; |
|  | *161,18* | − | молекулярная масса карбоцистеина лактама; |
|  | *183,16* | – | молекулярная масса карбоцистеина лактама натрия. |

Содержание карбоцистеина сульфоксида в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ∙10∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика карбоцистеина сульфоксида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбоцистеина сульфоксида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца карбоцистеина сульфоксида, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание карбоцистеина сульфоксида в стандартном образце карбоцистеина сульфоксида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество карбоцистеина в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- карбоцистеина лактам – не более 5,0 %;

- карбоцистеина сульфоксид – не более 2,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме карбоцистеина лактама и карбоцистеина сульфоксида) не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики неидентифицированных примесей, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (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.

Растворы, содержащие каробоцистеин, используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца карбоцистеина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца карбоцистеина, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,2-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют раствор стандартного образца карбоцистеина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина:

*- фактор асимметрии пика (AS)* карбоцистеина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика карбоцистеина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику карбоцистеина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание карбоцистеина C5H9NO4S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ∙10∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙1}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика карбоцистеина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика карбоцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца карбоцистеина, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание карбоцистеина в стандартном образце карбоцистеина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество карбоцистеина в препарате, мг/мл. |

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