**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амброксола гидрохлорид+Гвайфенезин+ Сальбутамола сульфат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Амброксол+Гвайфенезин+Сальбутамол, таблетки** |  |  |
| **Ambroxoli hydrochloridum+Guaifenesinum+ Salbutamoli sulfas, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амброксола гидрохлорид+гвайфенезин+сальбутамола сульфат, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0% от заявленного количества гвайфенезина C10H14O4.

Содержит сальбутамола сульфата в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества сальбутамола C13H21NO3.

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

**Подлинность**

*ВЭЖХ.* Время удерживания трёх основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика амброксола, гвайфенезина и сальбутамола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество амброксола гидрохлорида, гвайфенезина, сальбутамола сульфата перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют6,8 г калия дигидрофосфата, 2,5 г натрия гептансульфоната в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,70±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 220:780.

*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 ожидаемой концентрации амброксола гидрохлорида около 0,03 мг/мл, гвайфенезина около 0,1 мг/мл и сальбутамола около 2 мкг/мл.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов амброксола гидрохлорида, гвайфенезина и сальбутамола сульфата в среде растворения в концентрациях, соответствующих ожидаемыми концентрациям амброксола гидрохлорида, гвайфенезина и сальбутамола в испытуемом растворе.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель цианосилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 18 мин. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Время удерживания соединений*. Сальбутамол – около 3 мин; гвайфенезин – около 5 мин; амброксол – около 13 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* каждого из пиков *(AS)* амброксола, гвайфенезина и сальбутамола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиковамброксола, гвайфенезина и сальбутамола должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков амброксола, гвайфенезина и сальбутамола должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Количество амброксола гидрохлорида или гвайфенезина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙С\_{0}∙P∙1000}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика амброксола или гвайфенезина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика амброксола или гвайфенезина на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация амброксола гидрохлорида или гвайфенезина в стандартном растворе, соответственно, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в соответствующем стандартном образце, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество амброксола гидрохлорида или гвайфенезина в одной таблетке, соответственно, мг. |

Количество сальбутамола сульфата, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙С\_{0}∙P∙1000∙478,6}{S\_{0}∙L∙576,7},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика сальбутамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сальбутамола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация сальбутамола сульфата в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание сальбутамола сульфата в стандартном образце сальбутамола сульфата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сальбутамола в одной таблетке, мг; |
|  | *478,6* | **–** | молекулярная масса сальбутамола. |
|  | *576,7* | **–** | молекулярная масса сальбутамола сульфата; |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества амброксола гидрохлорида C13H18Br2N2O∙HCl, гвайфенезина C10H14O4 и сальбутамола C13H21NO3.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфатный буферный раствор рН 3,5

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 300:700.

*Растворитель*. Ацетонитрил—ПФА 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 45 мг амброксола гидрохлорида, 0,15 г гвайфенезина, 3 мг сальбутамола, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца гвайфенезина (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца гвайфенезина, прибавляют 20 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гвайфенезина (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца гвайфенезина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и дозволят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А гвайфенезина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг стандартного образца примеси Агвайфенезина, прибавляют 20 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца гвайфенезина (А), 5,0 мл раствор стандартного образца примеси А гвайфенезина и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца гвайфенезина (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь В амброксола: *транс*-4-[6,8-Дибром-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил]циклогексан-1-ол.

Примесь А гвайфенезина (гваякол): 2-метоксифенол, CAS: 90-05-1.

Примесь В гвайфенезина: 2-(2-метоксифенокси)пропан-1,3-диол, CAS 14007-09-1.

Примесь В сальбутомола: 4-[(1*RS*)-2-(*трет*-Бутиламино)-1-гидроксиэтил]фенол, CAS 96948-64-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-6 | 90 → 85 | 10 → 15 |
| 6-25 | 85 → 82 | 15 → 18 |
| 25-30 | 82 | 18 |
| 30-40 | 82 → 78 | 18 → 22 |
| 40-45 | 78 → 73 | 22 → 27 |
| 45-58 | 73 | 27 |
| 58-59 | 73 → 90 | 27 → 10 |
| 59-65 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца гвайфенезина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Гвайфенезин – 1 (около 30 мин); сальбутамол – около 0,22; примесь В сальбутамола – около 0,27; примесь А гвайфенезина – около 1,16; амброксол – около 1,54; примесь В амброксола – около 1,71.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца гвайфенезина (Б):

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

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

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками гвайфенезина и примеси А гвайфенезина должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В сальбутамола – 0,8; примесь В гвайфенезина – 0,9; примесь А гвайфенезина – 1,3; примесь В амброксола – 1,3.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙5∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гвайфенезина на хроматограмме раствора стандартного образца гвайфенезина (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца гвайфенезина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гвайфенезина в стандартном образце гвайфенезина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество амброксола гидрохлорида, гвайфенезина, сальбутамола в одной таблетке, соответственно, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В гвайфенезина – не более 1,5 %;

- примесь В сальбутамола – не более 1,0 %;

- примесь В амброксола – не более 0,5 %;

- примесь А гвайфенезина – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей (кроме примеси В гвайфенезина) – не более 1,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

 **Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—метанол—фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1) 15:150:825.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг амброксола гидрохлорида, около 0,1 г гвайфенезина и около 2 мг сальбутамола, прибавляют 100 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца сальбутамола сульфата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещаю около 30 мг (точная навеска) стандартного образца сальбутамола сульфата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца амброксола гидрохлорида, около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гвайфенезина, растворяют в ПФ, прибавляют 2,0 мл раствора стандартного образца сальбутамола сульфата и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Время удерживания соединений*. Сальбутамол – около 3 мин; гвайфенезин – около 16 мин; амброксол – около 35 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками гвайфенезина и амброксола должно быть не менее 1,5.

- *фактор асимметрии* каждого из пиков *(AS)* гвайфенезина и сальбутамола должен быть более 2,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* амброксола должен быть более 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков амброксола, гвайфенезина и сальбутамола должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков амброксола, гвайфенезина и сальбутамола должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание амброксола гидрохлорида C13H18Br2N2O∙HCl или гвайфенезина C10H14O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика амброксола или гвайфенезина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика амброксола или гвайфенезина на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образа амброксола гидрохлорида или гвайфенезина, соответственно, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в соответствующем стандартном образце, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество амброксола гидрохлорида или гвайфенезина в одной таблетке, соответственно, мг. |

Содержание сальбутамола C13H21NO3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙2∙478,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙50∙576,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙478,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5∙576,7} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика сальбутамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сальбутамола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образа сальбутамола сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сальбутамола сульфата в стандартном образце сальбутамола сульфата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сальбутамола в одной таблетке, мг. |
|  | *478,6* | **–** | молекулярная масса сальбутамола; |
|  | *576,7* | **–** | молекулярная масса сальбутамола сульфата. |

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