**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амброксола гидрохлорид+Гвайфенезин+ Фенилэфрина гидрохлорид+Хлорфенамина малеат, сироп** |  | **ФС** |
| **Амброксол+Гвайфенезин+Фенилэфрин+ Хлорфенамин, сироп** |  |  |
| **Ambroxoli hydrochloridum+Guaifenesinum+ Phenylephrini hydrochloridum+ Chlorphenamini maleas, sirupus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амброксола гидрохлорид+гвайфенезин+фенилэфрина гидрохлорид+хлорфенамина малеат, сироп. Препарат должен соответствовать ОФС «Сиропы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

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

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

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фенилэфрина гидрохлорида C9H13NO2∙HCl.

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества хлорфенамина малеата C16H19ClN2∙C4H4O4.

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

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания трёх основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания соответствующих пиков амброксола, гвайфенезина и хлорфенамина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение. Амброксола гидрохлорид, гвайфенезин, хлорфенамина малеат»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фенилэфрина на хроматограмме раствора стандартного образца фенилэфрина (раздел «Количественное определение. Фенилэфрина гидрохлорид»).

**рН.** От 4,5 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,10 до 1,30 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём»).

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

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

***1. Амброксола гидрохлорид, гвайфенезин, хлорфенамина малеат***

*Буферный раствор.* Растворяют 29,8 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 260:740.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, соответствующий около 15 мг амброксола гидрохлорида, около 0,1 г гвайфенезина и около 2 мг хлорфенамина малеата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца хлорфенамина малеата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца хлорфенамина малеата, растворяют в воде 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 0,1 г (точная навеска) стандартного образца гвайфенезина, растворяют в воде, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца хлорфенамина малеата и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками амброксола и гвайфенезина и между пиками гвайфенезина и хлорфенамина должно быть не менее 2,0;

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

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

Содержание амброксола гидрохлорида C13H18Br2N2O∙HCl и гвайфенезина C10H14O4 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

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

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

Содержание хлорфенамина малеата C16H19ClN2∙C4H4O4 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙10} ,$$

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

***2. Фенилэфрина гидрохлорид***

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—натрия гексансульфонат—метанол—вода 1:1:300:700. При необходимости доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 3,5±0,1.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, соответствующий около 5 мг фенилэфрина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 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 фенилэфрина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 273 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования  | 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фенилэфрина должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок

Содержание фенилэфрина гидрохлорида C9H13NO2∙HCl в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

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

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

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