МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбоцистеин, капсулы** |  | **ФС** |
| **Карбоцистеин, капсулы** |  |  |
| **Carbocisteini capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат карбоцистеин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» 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 «Капсулы».

**Подлинность**

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

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, величине и окраске должна соответствовать основной зоне адсорбции карбоцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина (раздел «Родственные примеси»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М и 112 мл натрия гидроксида раствора 0,2 М, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* Растворяют 11,42 г дикалия гидрофосфата тригидрата и 0,5 г натрия гептансульфоната в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 30:970.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации карбоцистеина около 0,42 мг/мл.

*Раствор стандартного образца карбоцистеина.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 42 мг (точная навеска) стандартного образца карбоцистеина, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца карбоцистеина и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Карбоцистеин – около 3,8 мин.

*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 определений);

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

Количество карбоцистеина C5H9NO4S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·900·10}{S\_{0}∙L·20·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·9}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика карбоцистеина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбоцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца карбоцистеина, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание карбоцистеина в стандартном образце карбоцистеина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество карбоцистеина в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) от заявленного количества карбоцистеина C5H9NO4S.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 20:20:60.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г карбоцистеина, растворяют в аммиака растворе 2 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца карбоцистеина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца карбоцистеина, растворяют в аммиака растворе 2 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора Б и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца карбоцистеина и 10 мг стандартного образца аргинина гидрохлорида, растворяют в 5 мл аммиака раствора 2 М и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А (50 мкг), испытуемого раствора Б (1 мкг), раствора стандартного образца карбоцистеина (1 мкг), раствора сравнения (0,25 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают нингидрина раствором 0,2 %, выдерживают при температуре 100 –105 °С в течение 15 мин и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться две разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 4 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,4 г карбоцистеина, прибавляют 75 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца карбоцистеина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца карбоцистеина, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 3 мкм;  |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

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;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику карбоцистеина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·200·100·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25·100·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G·8}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика карбоцистеина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбоцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца карбоцистеина, мг; |
|  | *P* | − | содержание карбоцистеина в стандартном образце карбоцистеина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество карбоцистеина в одной капсуле, мг. |

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