

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Карбоцистеин, раствор для приёма внутрь	ФС.3.1.0152.22
Карбоцистеин, раствор для приёма внутрь	
Carbocisteini solutio ad usum internum	Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат карбоцистеин, раствор для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества карбоцистеина $C_5H_9NO_4S$.

Описание. Прозрачная жидкость светло-коричневого цвета.

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* («ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

Подвижная фаза (ПФ). Вода—уксусная кислота ледяная— бутанол 1:1:3.

Испытуемый раствор. Объём препарата, соответствующий 0,2 г карбоцистеина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора аммиака раствором разведённым 3,4 % до метки. В мерную

колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца карбоцистеина. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг стандартного образца карбоцистеина, растворяют в аммиака растворе разведённом 3,4 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца карбоцистеина и 10 мг стандартного образца аргинина гидрохлорида, растворяют в аммиака растворе разведённом 3,4 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (1 мкг карбоцистеина), раствора стандартного образца карбоцистеина (1 мкг карбоцистеина) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (2 мкг карбоцистеина и 2 мкг аргинина гидрохлорида). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, 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 %, нагревают в течение 15 мин при 100–105 °С и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы обнаруживаются две чётко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и окраске должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина.

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

Относительная плотность. В соответствии с ОФС «Плотность», метод 1.

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

Подвижная фаза А (ПФА). К 0,2 г фосфорной кислоты концентрированной прибавляют 84,8 мл воды.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Растворитель. В химический стакан помещают 500 мл воды и доводят рН фосфорной кислотой концентрированной до $2,50 \pm 0,05$.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, соответствующую около 75 мг карбоцистеина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца карбоцистеина (А). Около 75 мг (точная навеска) стандартного образца карбоцистеина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца карбоцистеина (Б). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца карбоцистеина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца карбоцистеина лактама. Около 9 мг (точная навеска) стандартного образца карбоцистеина лактама помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг стандартного образца карбоцистеина лактама и 20 мг стандартного образца карбоцистеина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца карбоцистеина (А) и доводят объём растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

Хроматографические условия

Колонка 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;
 Температура колонки 35 °С;
 Скорость потока 1,3 мл/мин;
 Детектор спектрофотометрический, 205 нм;
 Объём пробы 20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–7	100	0
7–8	100→50	0→50
8–10	50	50
10–11	50→100	50→0
11–25	100	0

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

Относительное время удерживания соединений. Карбоцистеин – 1 (около 1 мин); карбоцистеина лактам – около 7.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (R_S) между пиками карбоцистеина и карбоцистеина лактама должно быть не менее 30.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина (Б):

- *фактор асимметрии пика* (A_S) 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 1500 теоретических тарелок.

Содержание карбоцистеина лактама в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho \cdot 100 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 20 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho \cdot 0,5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика карбоцистеина лактама на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика карбоцистеина лактама на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина лактама;

a_0 – навеска стандартного образца карбоцистеина лактама, мг;

a_1 – навеска препарата, г;

ρ – плотность препарата, г/см³;

P – содержание карбоцистеина лактама в стандартном образце карбоцистеина лактама, %;

L – заявленное количество карбоцистеина в препарате, мг/мл.

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho \cdot 100 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho \cdot 0,01}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- где S_1 – площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика карбоцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина (Б);
- a_0 – навеска стандартного образца карбоцистеина, мг;
- a_1 – навеска препарата, г;
- ρ – плотность препарата, г/см³;
- P – содержание карбоцистеина в стандартном образце карбоцистеина, %;
- L – заявленное количество карбоцистеина в препарате, мг/мл.

Допустимое содержание примесей:

- карбоцистеина лактам – не более 6,0 %;
- любая другая примесь – не более 1,0 %;
- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца карбоцистеина (А) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина (А):

- *фактор асимметрии пика (A_S)* 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 1500 теоретических тарелок.

Содержание карбоцистеина в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика карбоцистеина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика карбоцистеина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоцистеина (А);

a_0 – навеска стандартного образца карбоцистеина, мг;

a_1 – навеска препарата, г;

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».