МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бромгексина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0009** |
| **Бромгексин** |  |  |
| **Bromhexini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0009.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H20Br2N2·HCl | М.м. 412,59 |
| [611-75-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,4-Дибром-6-{[метил(циклогексил)амино]метил}анилина гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % бромгексина гидрохлорида C14H20Br2N2·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Обладает полиморфизмом.

**Растворимость**. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия*. (ОФС Спектрометрия в средней инфракрасной области). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бромгексина гидрохлорида. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в метаноле, выпаривают досуха и записывают новые спектры сухих остатков.

2. *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Концентрированный аммиак—2-пропанол—ацетон  1:29:70

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца* *бромгексина гидрохлорид.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бромгексина гидрохлорид, растворяют в метаноле и доводят объём раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (2 мкг) и раствора стандартного образца бромгексина гидрохлорид (2 мкг). 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 и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать зоне адсорбции бромгексина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца бромгексина гидрохлорида.

*3. Качественная реакция*. Растворяют 25 мг субстанции в смеси 0,6 мл серной кислоты разведённой 16 % и 50 мл воды, прибавляют 2 мл метиленхлорида, 5 мл хлорамина раствора 5 %, встряхивают и оставляют до разделения слоёв; в нижнем слое должно появиться коричнево-жёлтое окрашивание.

*4. Качественная реакция*. Раствор 1 мг субстанции в 3 мл хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М должен давать характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*5.* *Качественная реакция*. Раствор 20 мг субстанции в 1 мл метанола и 1 мл воды должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

*Буферный раствор*. В 950 мл  воды растворяют 1,26 г формиата аммония  и доводят рН до 4,4 безводной муравьиной кислотой  и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Растворитель*: Ацетонитрил—буферный раствор 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают около 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бромгексина (содержащего примеси C и D), растворяют в растворителе и доводят объём раствора до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора сравнения и доводят растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл этого раствора и доводят растворителем до метки.

Примечание

Примесь С: 2-{[метил(циклогексил)амино]метил}анилин [57365-08-9].

Примесь D: 4-бром-2-{[метил(циклогексил)амино]метил}анилин [132004-28-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 2,1 мм; силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (2,6 мкм); |
| Температура | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объём пробы | 3,0 мкл испытуемого раствора(а)и стандартных растворов (а) и (б); |
| Время хроматографирования | в два раза больше времени удерживания бромгексина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бромгексин – 1 (около 10 мин); примесь С – около 0,2; примесь D – около 0,3.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей C и D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси C умножают на 1,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примесей C и D должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площади пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Прибавляют 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл спирта 96 %, 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,26 мг бромгексина гидрохлорида C14H20Br2N2·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.