|  |  |
| --- | --- |
| Аммония хлорид +Натрия бензоат+Натрия гидрокарбонат+Солодки корней экстракт сухой+ Термопсиса ланцетного травы экстракт сухой, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь [для взрослых]***Ammonii chloridum + Natrii benzoas + Natrii hydrocarbonas + Glycyrrhizae radicum еxtractum siccum + Thermopsidis******lanceolatae******herbae еxtractum siccum, pulvis pro usum peroralem [pro adultus]*** | **ФС****Взамен ФС 42-2505-97** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Аммония хлорид + Натрия бензоат + Натрия гидрокарбонат + Солодки корней экстракт сухой + Термопсиса ланцетного травы экстракт сухой, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь [для взрослых], в качестве вспомогательного вещества содержит аниса обыкновенного плодов масло эфирное.

Лекарственный препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит аммония хлорида не менее 0,142 г и не более 0,158 г; натрия бензоата не менее 0,285 г и не более 0,315 г; натрия гидрокарбоната не менее 0,285 г и не более 0,315 г; сумму алкалоидов в пересчёте на термопсин не менее 0,00037 г и не более 0,00053 г на среднюю массу содержимого одной упаковки.

**Описание.** Неоднородный порошок от серовато-коричневого до коричневато-серого цвета с более светлыми включениями, с характерным запахом. Водный раствор препарата (1:10) имеет коричневый цвет.

**Подлинность**

1. ***Тонкослойная хроматография***

*Приготовление растворов*

*Раствор стандартного образца (СО) аммония глицирризата*. 0,05 г СО аммония глицирризата растворяют в 10 мл смеси спирт 96% - вода (1:1) и перемешивают.

Срок годности раствора не более 1 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

*Раствор стандартного образца (СО) бензойной кислоты*. Около 0,1 г СО бензойной кислоты растворяют в 10 мл спирта 96 %. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца (СО)* *анетола*: Около 0,5 г СО анетола или аниса обыкновенного плодов масла эфирного (ФС «Аниса обыкновенного плодов масло эфирное**»)** растворяют в 10 мл спирта 95 %. Раствор используют свежеприготовленным.

***Определение анисового масла и алкалоидов***

10 г препарата помещают в коническую колбу, прибавляют 50 мл хлороформа, перемешивают в течение 2 мин, добавляют 2 мл воды, 2 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и перемешивают в течение 15 мин. Хлороформное извлечение фильтруют через фильтровальную бумагу и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл спирта 96 %, смесь фильтруют через фильтровальную бумагу (раствор А).

На линию старта хроматографической пластинки со слоем силикагеля с флуоресцентным индикатором наносят 20 мкл испытуемого раствора А и 2 мкл раствора СО анетола. Пластинку с нанесенными пробами сушат в течение 20 мин, помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч смесью растворителей хлороформ – метанол (9 : 1), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 - 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме раствора СО анетола должна обнаруживаться зона адсорбции фиолетового цвета.

На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции фиолетового цвета на уровне зоны адсорбции СО анетола (анисовое масло); допускается обнаружение других зон адсорбции.

Затем пластинку опрыскивают реактивом Дрангендорфа. На хроматограмме должны обнаруживаться зоны адсорбции от светло-оранжевого до коричневого цвета (алкалоиды); допускается обнаружение других зон адсорбции.

***Определение сапонинов и бензоат-ионов***

0,6 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл серной кислоты разведённой 16 %; должно наблюдаться выделение газа (гидрокарбонаты) и появление осадка.

Осадок переносят на стеклянный фильтр ПОР-16 или фильтр «синяя лента» и промывают 5 мл воды. Фильтрат используют для проведения качественных реакций (раствор Б). Остаток на фильтре промывают 2 мл эфира, фильтрат отбрасывают.

Затем осадок промывают 2 мл спирта 96 %, фильтрат до объёма около 0,3 мл (раствор В).

На линию старта аналитической хроматографической пластинки со слоем силикагеля с флуоресцентным индикатором наносят 10 мкл испытуемого раствора В, 5 мкл раствора СО аммония глицирризата и 3 мкл раствора СО бензойной кислоты. Пластинку с нанесенными пробами сушат в течение 10 мин, помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч смесью растворителей хлороформ – метанол – вода (12:7:1), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме растворов СО в средней трети должна обнаруживаться зона адсорбции фиолетового цвета (СО аммония глицирризат), в верхней трети - зона адсорбции фиолетового цвета (СО бензойной кислота).

На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться две зоны адсорбции фиолетового цвета: одна на уровне зоны адсорбции СО аммония глицирризата (сапонины), вторая на уровне зоны адсорбции СО бензойной кислоты (бензоаты); допускается обнаружение других зон адсорбции.

***2. Качественные реакции***

А) Определение гидрокарбонатов проводят с помощью реакции с серной кислотой разведенной 16 % (см. раздел «Тонкослойная хроматография. Определение сапонинов и бензоат-ионов»).

Б) 2 мл раствора Б (см. раздел «Тонкослойная хроматография. Определение сапонинов и бензоат-ионов») должен давать реакцию подлинности на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

В) 2 мл раствора Б (см. раздел «Тонкослойная хроматография. Определение сапонинов и бензоат-ионов») должен давать реакцию подлинности на аммоний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Г) Препарат должен давать реакцию (Б) подлинности  на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**рН.** От 7,4 до 8,0. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия» (метод 3, содержимое двух однодозовых упаковок растворяют в 30 мл воды).

**Время растворения.** В соответствии с требованиями ОФС «Время растворения».

**Масса содержимого упаковки**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 2,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) препарата высушивают при температуре около 80 °С до постоянной массы. Из полученного результата вычитается поправка 0,22 % (содержание анисового масла).

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

**Количественное определение.**

Перед проведением анализа содержимое 10 однодозовых упаковок тщательно растирают в ступке.

***Аммония хлорид***

Около 2,5 г (точная навеска) измельченного препарата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в свежепрокипяченной охлажденной воде, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (испытуемый раствор А).

20,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл азотной кислоты разведенной 16 %, 10,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, доводят объём раствора свежепрокипяченной охлажденной водой до метки и перемешивают. Фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые 10 мл фильтрата. К 50,0 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл железа(III) аммония сульфата раствора 30 % и титруют 0,1 М раствором аммония роданида до светло-розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт: в колбу для титрования помещают 5,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, прибавляют 45 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, 0,5 мл железа(III) аммония сульфата раствора 30 % и титруют 0,1 М раствором аммония роданида до светло-розового окрашивания.

Содержание аммония хлорида (*Х*) в граммах вычисляют по формуле:

$$X= \frac{\left(V\_{0}-V\right)∙0,00535∙250∙100∙m}{a ∙20 ∙50}=\frac{\left(V\_{0}-V\right) ∙0,00535∙25∙m}{a },\_{}$$

где:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *V0* | - | объём 0,1 М раствора аммония роданида, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл; |
| *V* | - | объём 0,1 М раствора аммония роданида, израсходованного на титрование испытуемого раствора, мл; |
| *0,00535* | - | количество аммония хлорида, соответствующее 1 мл 0,1 м раствора серебра нитрата кислоты, г; |
| *a* | - | навеска препарата, г; |
| *т* | - | средняя масса порошка в одной упаковке, г. |

***Натрия бензоат***

25,0 мл испытуемого раствора А помещают в делительную воронку вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и перемешивают в течение 5 мин. Бензойную кислоту извлекают эфиром тремя порциями по 30, 30 и 10 мл. Эфирные извлечения фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» с 3 г натрия сульфата безводного, прибавляют 25 мл свежепрокипячённой охлажденной воды, 0,4 мл крезолового пурпурного спиртового раствора 0,1 % и медленно титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до сине-фиолетового окрашивания водного слоя.

Содержание натрия бензоата (*Х*) в граммах вычисляют по формуле:

$$X= \frac{V ∙ 0,01441∙m ∙100}{a ∙25}=\frac{V ∙ 0,01441∙m ∙4}{a },$$

где:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *V* | - | объём 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованной на титрование, мл; |
| *0,01441* | - | количество натрия бензоата, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, г; |
| *a* | - | навеска препарата, г; |
| *т* | - | средняя масса порошка в одной упаковке, г. |

***Натрия гидрокарбонат***

К 20,0 мл испытуемого раствора А прибавляют 30 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 0,1 мл метилового красного раствора 0,04 % и титруют полученный раствор 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до красного окрашивания, периодически удаляя выделившийся диоксид углерода продуванием воздуха грушей.

Содержание натрия гидрокарбоната (*Х*) в граммах вычисляют по формуле:

$$X= \frac{V ∙ 0,008401∙250∙m }{a ∙20}=\frac{V ∙ 0,008401∙12,5∙m}{a },$$

где:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *V* | - | объём 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, израсходованной на титрование, мл; |
| *0,0088401* | - | количество натрия гидрокарбоната, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, г; |
| *a* | - | навеска препарата, г; |
| *т* | - | средняя масса порошка в одной упаковке, г. |

***Сумма алкалоидов***

Около 10,0 г (точная навеска) измельченного препарата помещают в колбу с притертой крышкой вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл хлороформа, затем доводят объём хлороформом до метки и перемешивают. Содержимое мерной колбы переносят в делительную воронку вместимостью 500 мл, прибавляют 50 мл воды и перемешивают в течение 2 мин. После полного разделения фаз нижний хлороформный слой фильтруют через бумажный фильтр «красная лента» с 3 г натрия сульфата безводного до получения 80 мл фильтрата.

Фильтрат помещают в колбу для отгона и упаривают на роторном испарителе при температуре водяной бане 40-45 °С досуха. Остаток растворяют в 5 мл спирта 96 %, при необходимости нагревая на водяной бане, затем количественно переносят с помощью 10 мл воды в колбу для титрования.

К раствору прибавляют 10 мл свежепрокипячённой и охлаждённой воды, 0,1 мл метилового красного спиртового раствора 0,1 % и 0,05 мл метиленового синего спиртового раствора 0,1 % и титруют 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до фиолетового окрашивания.

Содержание суммы алкалоидов в препарате в пересчёте на термопсин (*Х*) в граммах вычисляют по формуле:

$$X= \frac{V∙ 0,00244∙100∙m}{a ∙80},\_{}$$

где:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *V* | - | объём 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, израсходованной на титрование в контрольном опыте, мл; |
| *0,00244* | - | количество алкалоидов термопсиса соответствующее 1 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, г; |
| *a* | - | навеска препарата, г; |
| *т* | - | средняя масса порошка в одной упаковке, г. |

**Хранение.** В защищенном от света месте при температуре не выше 25 оС.