**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Калия бромид + Тимьяна ползучего** **травы экстракт жидкий, сироп** | **ФС** |
| ***Kalii bromidum + Thymi serpylli herbae extractum fluidum, sirupus*** | **Взамен ФС 42-1430-87** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Калия бромид **+** Тимьяна ползучего травы экстракт жидкий, сироп.

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

Содержит тимола не менее 0,0002 %, калия бромида от 0,95 % до 1,05 %.

**Описание.** Густая жидкость от светло-коричневого до темно-коричневого цвета. Запах характерный.

**Подлинность**

***Высокоэффективная жидкостная хроматография***

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученного при количественном определении тимола, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО тимола.

***Тонкослойная хроматография***

*Приготовление растворов*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Дихлорметан.

*Испытуемый раствор.* 30 г препарата помещают в делительную воронку и встряхивают с 30 мл дихлорметаном. После расслоения фаз органический слой отделяют и упаривают на роторном испарителе досуха. Сухой остаток растворяют в 2 мл дихлорметана.

*Раствор стандартного образца (СО) тимола.* Около 0,01 г тимола растворяют в 10 мл дихлорметана и перемешивают. Срок годности раствора 14 сут в защищенном от света, прохладном месте.

*Реактив для детектирования.* Анисового альдегида раствор спиртовой сернокислый (2).

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля в виде полос длиной 10 мм и шириной 2 мм наносят 25 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора СО тимола. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин и помещают в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч ПФ, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают реактивом для детектирования. Пластинку выдерживают при температуре 100-105 °С в течение 5-10 мин и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме раствора СО тимола должна обнаруживаться зона адсорбции от светло-красного до красно-фиолетового цвета в верхней трети пластинки.

На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться: зона адсорбции от светло-красного до красно-фиолетового цвета на уровне зоны адсорбции СО тимола, под ней зона адсорбции от светло-красного до красно-фиолетового цвета и 2 зоны адсорбции от светло-красного до красно-фиолетового цвета в нижней трети пластинки (терпеновые соединения); допускается обнаружение других зон адсорбции.

***Качественные реакции***

1. 0,5 мл препарата смешивают с 4 мл воды, к полученной смеси прибавляют 1 мл кобальта нитрата раствора 5 % и 2 мл натрия гидроксида раствора 10 %; должно наблюдаться фиолетовое окрашивание (сахара).

2. 2 мл препарата дают реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинности»).

3. 2 мл препарата дают реакцию Б на калий (ОФС «Общие реакции на подлинности»).

**Спирт этиловый.** От 8 % до 11 %. В соответствии с требованиями ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах».

**Плотность**. От 1,18 до 1,31 г/см3. В соответствии с требованиями ОФС «Плотность».

**Показатель преломления**. От 1,430 до 1,440. В соответствии с требованиями ОФС «Рефрактометрия».

**Масса содержимого упаковки.** В соответствии с требованиями ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение**

***Тимол***

*Приготовление растворов.*

*Раствор стандартного образца (СО) тимола.* Около 0,05 г (точная навеска) СО тимола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 5 сут в защищенном от света, прохладном месте.

*Испытуемый раствор.* Около 5,0 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл метанола, перемешивают, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и снова перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если для хроматограммы раствора СО тимола выполняются следующие условия:

- *фактор асимметрии пика* *(AS)* тимола должен быть не более 1,8;

- *относительное* *стандартное отклонение* *(RSD)* времен удерживания и площадей пика тимола должно составлять не более 2 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тимола должна быть не менее 5000 теоретических тарелок.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 4,6 мм × 150 мм, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм |
| Предколонка | 4 мм × 3 мм, силикагель октадецилсилильный (С18) |
| Детектор | УФ-спектрофотометрический  |
| Длина волны, нм | 220  |
| Подвижная фаза  | ацетонитрил - вода (1:1) |
| Скорость потока, мл/мин | 1 |
| Объем вводимой пробы, мкл | 20 |

Хроматографируют раствор СО тимола и испытуемый раствор, получая не менее 6 хроматограмм раствора СО тимола и не менее 3 хроматограмм испытуемого раствора.

Содержание тимола в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{S ∙a\_{o}∙1 ∙ 25 ∙100∙P}{S\_{o}∙a∙100∙100 ∙100}=\frac{S∙a\_{o }∙P∙0,0025}{S\_{o}∙a}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | – | площадь пика тимола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sо* | – | площадь пика на хроматограмме раствора CО тимола; |
|  | *ао* | – | навеска СО тимола, г; |
|  | *a* | – | навеска препарата, г;  |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в СО тимола, %. |

***Калия бромид***

Около 10,0 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 10 мл азотной кислоты разведённой 16 % и 15 мл 0,1 М раствора серебра нитрата. Смесь встряхивают и прибавляют по каплям калия перманганата раствор 0,5 %. затем прибавляют 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 30 % и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,0119 г калия бромида.

**Хранение.** В сухом месте при температуре от 8 °С до 15 °С.