**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тимол** |  | **ФС.2.1.0040** |
| **Тимол** |  |  |
| **Thymolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0040.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| С10Н14О | М.м. 150,22 |
| [89-83-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Метил-2-(пропан-2-ил)фенол.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тимола С10Н14О в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Бесцветные кристаллы.

**Растворимость**. Очень легко растворим в спирте 96 %, легко растворим в эфирных и жирных маслах, очень мало растворим в воде.

\*Растворяется в разбавленных растворах щелочей.

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 тимола.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 2 мг субстанции в 1 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 0,15 мл серной кислоты концентрированной и 0,05 мл азотной кислоты концентрированной; должно появиться голубовато-зелёное окрашивание.

*3. Качественная реакция.* Растворяют при нагревании на водяной бане 0,2 г субстанции в 2 мл натрия гидроксида раствора 9 % и прибавляют 0,2 мл хлороформа; должна появиться фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 48 до 52 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % должен выдерживать сравнение с эталоном IV (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном R6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность**. В коническую колбу с притёртой пробкой вместимостью 100 мл помещают 1 г субстанции, прибавляют 20 мл воды, нагревают до полного растворения, охлаждают, закрывают пробкой и встряхивают в течение 1 мин. Затем прибавляют несколько кристаллов субстанции для инициации кристаллизации, энергично встряхивают в течение 1 мин и фильтруют. Прибавляют к 5 мл фильтрата 0,05 мл метилового красного раствора и 0,05 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Должно появиться жёлтое окрашивание.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения  и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | нержавеющая сталь 4000 × 2 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии, пропитанный смесью подходящей для разделения свободных жирных кислот; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Скорость потока | 30 мл/мин; |  |
| Объём пробы | 1 мкл. |  |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура,°С |
| Колонка | 0–2 | 80 |
|  | 2–22 | 80 → 240 |
|  | 22–37 | 240 |
| Инжектор |  | 250  |
| Детектор |  | 300  |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика тимола должно быть не менее 5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков всех примесей кроме основного, не должна превышать площади пика тимола на хроматограмме раствора
сравнения (не более 1,0 %).

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

**Нелетучий остаток**. Не более 0,05 %. В металлический или стеклянный бюкс помещают 2,0 г (точная навеска) субстанции, выпаривают на водяной бане и высушивают в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С в течение 1 ч до постоянной массы. Масса остатка не должна превышать 1,0 мг.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

В мерной колбе вместимостью 100 мл растворяют 0,5 г (точная навеска) субстанции в 5 мл натрия гидроксида раствора 10 %, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В колбу с притёртой пробкой помещают 10,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 г калия бромида, 40 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, 3 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 % и при интенсивном встряхивании титруют 0,0167 М раствором калия бромата до исчезновения красного окрашивания (к концу титрования прибавляют 2 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 3,755 мг тимола С10Н14О.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте, в плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.