**Тиотропия бромида моногидрат ФС**

**Тиотропия бромид**

**Tiotropii bromidum monohydricum Вводится впервые**

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-({Гидрокси[ди(тиофен-2-ил)]ацетил}окси)-9,9-диметил-3-окса-9-азатрицикло[3.3.1.02,4]нонан-9-ий бромид моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C19H22BrNO4S2·H2O | М.м. 490,4  М.м. 472,4 (безводный) |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % тиотропия бромида C19H22BrNO4S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в метаноле, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиотропия бромида моногидрата.

*2.* *Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**.

***Примеси G и H***.

Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Все растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254. Перед началом испытания пластинку промывают метанолом, высушивают в сушильном шкафу при 80 °C в течение 15 мин и охлаждают до комнатной температуры.

*Растворитель*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—муравьиная кислота безводная—ацетонитрил—метиленхлорид 10:15:35:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,40 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Содержимое флакона стандартного образца тиотропия смеси примесей, содержащий 40 мкг примеси G и 40 мкг примеси Н, растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают равные объемы испытуемого и стандартного растворов.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора (400 мкг), 10 мкл стандартного раствора (0,4 мкг примеси G и 0,4 мкг примеси Н) и 20 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (400 мкг тиотропия бромида, по 0.4 мкг примесей G и Н). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в предварительно насыщенную в течение 30 мин камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в камере с парами йода до проявления пятен (при температуре 40–50 °С в течение 15 мин).

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны три зоны адсорбции.

*Фактор удерживания.* Примесь G – около 0,33, примесь Н – около 0,38, тиотропий – около 0,64.

Зоны адсорбции примесей G и Н на хроматограмме испытуемого раствора по величине и интенсивности окраски не должны превышать зоны адсорбции соответствующих примесей на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,1 %)

***Другие примеси.***

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,0 г натрия метансульфоната, 5,0 г калия дигидрофосфата, растворяют в 980 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил—подвижная фаза А 10:40:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в ПФБ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 4 мг стандартного образца тиотропия для пригодности системы (содержит примесь С) в 2,0 мл ПФБ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора ПФБ до метки.

Примечание.

Примесь С: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-({Гидрокси[ди(тиофен-2-ил)]ацетил}окси)-8,8-диметил-8-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-8-ий бромид, CAS 136310-95-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель пропилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм, |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3 | 90 | 10 |
| 3 – 17 | 90 → 80 | 10 → 20 |
| 17 – 28 | 80 → 25 | 20 → 75 |
| 28 – 30 | 25 | 75 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси С используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу тиотропия для пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Тиотропия ˗ 1 (около 15 мин), примесь С ˗ около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тиотропия и примесью С должно быть не менее 2,4.

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

*Допустимое содержание примесей:*

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

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

**Вода.** От 2,5 % до 4,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10,0 мл азотной кислоты разведённой 20 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 47,24 мг тиотропия бромида C19H22BrNO4S2.

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.