МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиотропия бромид, капсулы с порошком для ингаляций** |  | **ФС** |
| **Тиотропия бромид, капсулы с порошком для ингаляций** |  |  |
| **Tiotropii bromidi capsullae cum pulvis pro inhalationibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тиотропия бромид, капсулы с порошком для ингаляций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы», ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и нижеприведённым требованиям.

Содержит тиотропия бромид моногидрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тиотропия C19H22NO4S2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тиотропия на хроматограмме раствора стандартного образца тиотропия бромида моногидрата (раздел «Количественное определение»).

**Механические включения.** В соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

***1. Примесь С***

*Буферный раствор.* Растворяют 1,0 г натрия метансульфоната и 5,0 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил—ПФА 100:400:500.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,72 мг тиотропия, встряхивают с 4 мл ПФБ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 14000 об/мин.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФБ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФБ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 5 мг стандартного образца тиотропия для проверки пригодности хроматографической системы (содержит 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), растворяют в ПФБ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель пропилсилильный для хроматографии (С3), 3,5 мкм, |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 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 |
| 30 – 32  | 25 → 90 | 75 → 10 |
| 32 – 42  | 90 | 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тиотропий – 1 (около 15 мин), примесь C – около 1,12.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси C используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу тиотропия для пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тиотропия и примеси С должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* тиотропия должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тиотропия должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиотропия, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси C не должна превышать площадь пика тиотропия на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

***2. Другие примеси***

*Буферный раствор.* Растворяют 5,0 г дикалия гидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,00±0,05, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 300:700.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,72 мг тиотропия, встряхивают с 7 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 14000 об/мин.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: гидрокси[ди(тиофен-2-ил)]уксусная кислота, CAS 4746-63-8.

Примесь Е: метил{гидрокси[ди(тиофен-2-ил)]ацетат}, CAS 26447-85-8.

Примесь F: ди(тиофен-2-ил)метанон, CAS 704-38-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 100 | 0 |
| 2 – 35 | 100 → 40 | 0 → 60 |
| 35 – 37 | 40 → 100 | 60 → 0 |
| 37 – 47 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тиотропий ˗ 1 (около 11 мин), примесь А – около 0,65; примесь Е – около 2,15; примесь F – около 2,33.

*\* Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (AS)* тиотропия должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тиотропия должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиотропия, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 12,5 площади пика тиотропия на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %);

- площадь пика примеси Е не должна превышать 2,5 площади пика тиотропия на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика тиотропия на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 2,5 площади пика тиотропия на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 25 площади пика тиотропия на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

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

**Однородность доставляемой дозы (однородность дозирования).** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими уточнениями.

*Растворитель Б.* Ацетонитрил—хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М 300:700.

*Испытуемый раствор.* Процедуру отбора дозы проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций. Однородность доставляемой дозы (однородность дозирования)». Каждую пробу растворяют в объёме растворителя Б, необходимом для получения раствора с концентрацией тиотропия 0,36 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца тиотропия бромида моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5,6 мг (точная навеска) стандартного образца тиотропия бромида моногидрата, прибавляют около 20 мл растворителя А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем А до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца тиотропия бромида моногидрата и испытуемый раствор.

Содержание тиотропия C19H22NO4S2 в одной дозе в мкг (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙1∙1∙392,5∙1000}{S\_{0}∙25∙10∙50∙100∙490,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙392,5}{S\_{0}∙1250∙490,4} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика тиотропия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тиотропия на хроматограмме раствора стандартного образца тиотропия бромида моногидрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тиотропия бромида моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тиотропия бромида моногидрата в стандартном образце тиотропия бромида моногидрата, %; |
|  | *392,5* | **–** | молекулярная масса тиотропия; |
|  | *490,4* | **–** | молекулярная масса тиотропия бромида моногидрата. |

**Респирабельная фракция.** В соответствии с ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц».

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 5,2 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,20±0,05, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Растворитель А.* Ацетонитрил—вода 300:700.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 0,18 мг тиотропия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют около 75 мл растворителя А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Раствор стандартного образца тиотропия бромида моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5,6 мг (точная навеска) стандартного образца тиотропия бромида моногидрата, прибавляют около 20 мл растворителя А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 5 ºС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования: | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тиотропия бромида моногидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца тиотропия бромида моногидрата:

*- фактор асимметрии пика (AS)* тиотропия должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика тиотропия должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиотропия, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание тиотропия C19H22NO4S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P∙G∙392,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙L∙490,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙392,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L∙490,4},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика тиотропия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тиотропия на хроматограмме раствора стандартного образца тиотропия бромида моногидрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка содержимого капсул, мг |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тиотропия бромида моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тиотропия бромида моногидрата в стандартном образце тиотропия бромида моногидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиотропия бромида моногидрата в одной капсуле, мг; |
|  | *392,5* | **–** | молекулярная масса тиотропия; |
|  | *490,4* | **–** | молекулярная масса тиотропия бромида моногидрата. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

\* Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.