**Кандесартана цилексетил ФС**

**Кандесартан**

**Candesartanum cilexetili Вводится впервые**

[(1*RS*)-1-{[(Циклогексилокси)карбонил]окси}этил](1-{[2'-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат)



|  |  |
| --- | --- |
| C33H34N6O6 | М.м. 610,7 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кандесартана цилексетила в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, мало растворим в безводном этаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия.* 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. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в безводном этаноле, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.Все растворы используют свежеприготовленными**.**

*Смесь растворителей*. Вода—ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор.* 20 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём смесью растворителей до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 5 мг стандартного образца кандесартана цилексетила для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В и F, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* 2,5 мг стандартного образца кандесартана цилексетила для идентификации пиков, содержащего примеси G и H, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание.

Примесь А:Этил(1-{[2'-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат), CAS 139481-58-6;

примесь В: [(1*RS*)-1-{[(Циклогексилокси)карбонил]окси}этил](2-оксо-1-{[2'-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат), CAS 869631-11-8;

примесь F: *N2*-Ethyl candesartan cilexetil, [(1*RS*)-1-{[(Циклогексилокси)карбонил]окси}этил](1-{[2'-(2*H*-2-этил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат), CAS 914613-36-8;

примесь G: 1-{[2'-(1*H*-1,2,3,4-Тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоновая кислота, CAS 139481-59-7;

примесь Н: [(1*RS*)-1-{[(Циклогексилокси)карбонил]окси}этил][1-({2'-[1*H*-1-(трифенилметил)-1,2,3,4-тетразол-5-ил][1,1'-бифенил]-4-ил}метил)-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат], CAS 170791-09-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18)), 4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 3 | 100 | 0 | Изократический |
| 3 – 33 | 100 → 0 | 0 → 100 | Линейный градиент |
| 33 – 40 | 0 | 100 | Изократический |
| 40 – 50 | 0 → 100 | 100 → 0 | Линейный градиент |

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

*Идентификация примесей***.** Для идентификации пиков примесей А, В и F используются хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу кандерсатана цилексетила для проверки пригодности системы и хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификациипиков примесей G и H используются хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу кандесартана для идентификации примесей и хроматограмма раствора для идентификации примесей.

*Относительное время удерживания соединений.* Кандесартана цилексетил – 1 (около 11 мин); примесь G – около 0,2; примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,5; примесь F – около 2,0; примесь Н – около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы  *разрешение (R)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси А и G – 0,7; примесь Н – 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площади пиков каждой из примесей F и G не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площади пиков каждой из примесей F и Н не должны более чем в полтора раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,3 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 60 мг (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл безводной уксусной кислоты и немедленно титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по первому перегибу на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 61,1 мг кандесартана цилексетила C33H34N6O6.

**Хранение**. В защищённом от света месте.