МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кандесартана цилексетил, таблетки** |  | **ФС** |
| **Кандесартан, таблетки** |  |  |
| **Candesartanum cilexetili tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кандесартана цилексетил таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кандесартана цилексетила C33H34N6O6.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кандесартана на хроматограмме раствора стандартного образцакандесартана цилексетила (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество кандесартана цилексетила, перешедшего в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие кандесартана цилексетил используются сразу после приготовления. Растворы А и Б используют в течении суток при хранении при комнатной температуре в защищенном от света месте.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Полисорбата 20 раствор 0,7 %; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 3,31 г динатрия гидрофосфата и 1,54 г динатрия гидрофосфата додекагидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до 6,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Полисорбата 20 раствор 0,7 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 7,0 г полисорбата 20, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор А.* Уксусная кислота ледяная—вода—ацетонитрил 10:430:570.

*Раствор Б.* Уксусная кислота ледяная—вода—ацетонитрил 10:100:900.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор А—раствор Б 500:500.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости, полученный раствор разводят средой растворения до концентрации кандесартана цилексетила 4 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца кандесартана цилексетила*. Около 16 мг (точная навеска) стандартного образца кандесартана цилексетила помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18) ,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца кандесартана цилексетила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца кандесартана цилексетила:

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

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков кандесартана цилексетила должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику кандесартана цилексетила, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

Количество кандесартана цилексетила, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1000∙2,5∙F∙P}{S\_{0}∙50∙200∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙4∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь основного пика  на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора кандесартана цилексетила; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кандесартана цилексетила, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кандесартана цилексетила в стандартном образце кандесартана цилексетила, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кандесартана цилексетила в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) кандесартана цилексетила C33H34N6O6.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие кандесартана цилексетил и примеси кандесартана используются сразу после приготовления. Растворы А и Б используют в течении суток при хранении при комнатной температуре в защищенном от света месте.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Уксусная кислота ледяная—вода—ацетонитрил 10:430:570.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Уксусная кислота ледяная—вода—ацетонитрил 10:100:900.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 4 мг кандесартана цилексетила помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют растворитель, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца кандесартана цилексетила*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кандесартана цилексетила, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком 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 до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 4 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 растворителе и доводят объём раствора этим же растворителей до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* 4,0 мг стандартного образца кандесартана цилексетила для идентификации пиков, содержащего примеси G и H, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца кандесартана цилексетила и доводят объём раствора растворителем 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: [(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 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

 *Режим хроматографирования*

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

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца кандесартана цилексетила, испытуемый раствор, 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 0,3; примесь А – около 0,5; примесь В – около 0,6; примесь F – около 1,8; примесь Н – около 3,0.

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси В кандесартана и кандесартана должно быть не менее 4;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси А кандесартана и примеси В кандесартана должно быть не менее 2;

На хроматограмме раствора стандартного образца кандерсатана цилексетила:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику кандерсатана, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика кандерсатана на хроматограмме раствора стандартного образца кандерсатана цилексетила; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца кандерсатана цилексетила, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество кандерсатана цилексетила в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание кандерсатана цилексетила в стандартном образце кандерсатана цилексетила, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,2 %;

- примесь В – не более 2,0 %;

- примесь F – не более 1,0 %;

- примесь G – не более 0,2 %;

- примесь Н – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 4,0 %.

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Растворение» со следующими уточнениями. Растворы, содержащие кандесартана цилексетил используются сразу после приготовления.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в коническую колбу прибавляют растворитель, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, перемешивая со скоростью 350 об/мин в течение 30 мин и охлаждают до комнатной температуры. Полученный раствор разводят растворителем до концентрации кандесартана цилексетила около 0,4 мг/мл.

*Раствор стандартного образца кандесартана цилексетила*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кандесартана цилексетила, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Содержание кандесартана цилексетила C33H34N6O6 в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙25∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика кандесартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика кандесартана цилексетила на хроматограмме раствора стандартного образца кандесартана цилексетила; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца кандесартана цилексетила, мг; |
|  | *P* | – | содержание кандесартана цилексетила в стандартном образце кандесартана цилексетила, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество кандесартана цилексетила в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография» в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими уточнениями. Растворы, содержащие кандесартана цилексетил используются сразу после приготовления.

*Раствор стандартного образца кандесартана цилексетила*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кандесартана цилексетила, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца кандесартана цилексетила и испытуемый раствор.

Содержание кандесартана цилексетила C33H34N6O6 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика кандесартана на хроматограмме раствора стандартного образца кандесартана цилексетила; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца кандесартана цилексетила, мг; |
|  | *P* | – | содержание кандесартана цилексетила в стандартном образце кандесартана цилексетила, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество кандесартана цилексетила в одной таблетке, мг;  |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг. |

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