**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Телмисартан ФС**

**Телмисартан**

**Telmisartanum Вводится впервые**

4'-[(1,4'-Диметил-2'-пропил-1H,1'H-[2,6'-бибензимдазол]-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C33H30N4O2 | М.м. 514,6 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % телмисартана C33H30N4O2  в пересчёте на сухое вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умерено растворим в метиленхлориде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в натрия гидроксида растворе 1 М.

**Подлинность**. *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 телмисартана.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

**Цветность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 1 М должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2 г калия дигидрофосфата и 3,8 г натрия пентансульфоната моногидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,0±0,1. Раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл субстанции, прибавляют 5 мл метанола, 0,1 мл натрия гидроксида раствора 1 М, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Содержимое флакона стандартного образца телмисартана для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, Е и F) растворяют в 2,0 мл метанола.

*Раствор для идентификации пика примеси.* В мерную колбу вместимостью10 мл помещают 5 мг стандартного образца телмисартана для идентификации пиков (содержит примесь D), прибавляют 5 мл метанола, 0,1 мл натрия гидроксида раствора 1 М, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь А: 1,7'-Диметил-2-пропил-1*H*,1'*H*-2,5'-бибензимдазол, CAS 152628-02-9.

Примесь В: 4'-[(1,7'-Диметил-2'-пропил-1*H*,1'*H*-[2,5'-бибензимдазол]-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота, CAS 1026353-20-7.

Примесь С: *трет*-Бутил{4'-[(1,4'-диметил-2'-пропил-1*H*,1'*H*-[2,6'-бибензимдазол]-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-2-карбоксилат}, CAS 144702-26-1.

Примесь D: неустановленная структура.

Примесь Е: 1-[(2'-Карбокси[1,1'-бифенил]-4-ил)метил]-4-метил-2-пропил-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота, CAS 884330-12-5.

Примесь F: 4'-[(1,4'-Диметил-2'-пропил-1*H*,1'*H*-[2,6'-бибензимдазол]-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-2-карбоксамид, CAS 915124-86-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-3 | 70 | 30 |
| 3-28 | 70→20 | 30→80 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, Е и F используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу телмисартана для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси D используются хроматограммы раствора для идентификации пика примеси и прилагаемая к стандартному образцу телмисартана для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Телмисартан – 1 (около 15 мин); примесь А – около 0,2; примесь Е – около 0,6; примесь F – около 0,7; примесь В – около 0,9; примесь С – около 1,5; примесь D – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси В и телмисартана должно быть не менее 3,0;

– пики примесей должны соответствовать хроматограмме, прилагаемой к стандартному образцу телмисартана для проверки пригодности хроматографической системы.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей С и D не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площади пиков каждой из примесей А и В не должны превышать 1,5-кратную 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 десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», метод 1). Для определения используют около 1 г (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 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**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 0,19 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 75 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,73 мг телмисартана C33H30N4O2.

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

\*Приводиться для информации.