**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Олмесартана медоксомил** |  | **ФС** |
| **Олмесартан медоксомил** |  |  |
| **Olmesartani medoxomilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил][4-(1-гидрокси-1-метилэтил]-2-пропил-1-{[2′-(1*H*-тетразол-5-ил)-1,1′бифенил-4-ил]метил}-1*H*-имидазол-5-карбоксилат) |
|  |
| C29H30N6O6 | М.м. 558,6 |

 Cодержит не менее 97,5,0 % и не более 102,0 % олмесартана медоксомила C29H30N6O6 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде и гептане.

**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 олмесартана медоксомила.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика олмесартана медоксомила на хроматограмме раствора стандартного образца олмесартана медоксомила (раздел «Количественное определение»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,04 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 2 % до 3,4±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

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

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

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

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В и С), растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пропил-1-{[2′-(1*H*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}-1*H*-имидазол-5-карбоновая кислота, CAS 144689-24-7.

Примесь В: 6,6-диметил-2-пропил-3-{[2′-(1*H*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}-3,6-дигидро-4*H*-фуро[3,4-*d*]имидазол-4-он, CAS 849206-43-5.

Примесь С: [(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил][4-(1-метилэтил)-2-пропил-1-{[2′-(1*Н*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}-1*H*-имидазол-5-карбоксилат], CAS 879562-26-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-10 | 75 | 25 |
| 10-35 | 75→0 | 25→100 |
| 35-45 | 0 | 100 |

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

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

*Относительное время удерживания соединений*. Олмесартана медоксомил – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,7; примесь С – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и олмесартана медоксомила должно быть не менее3,5.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 3,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

***N*-нитрозамины.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение примесей *N*-нитрозаминов».

*Допустимое содержание примесей*:

- *N*-нитрозодиметиламин (НДМА) – не более 2,400 ppm;

- *N*-нитрозодиэтиламин (НДЭА) – не более 0,663 ppm.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 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 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза. ПФБ*—ПФА 250:750.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца олмесартана медоксомила.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца олмесартана медоксомила помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика олмесартана медоксомила. |

Хроматографируют раствор стандартного образца олмесартана медоксомила и испытуемый раствор.

Содержание олмесартана медоксомила C29H30N6O6 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *S1* | **–** | площадь пика олмесартана медоксомила на хроматограмме испытуемого раствора; |
| *S0* | **–** | площадь пика олмесартана медоксомила на хроматограмме раствора стандартного образца олмесартана медоксомила; |
| *a0* | **–** | навеска стандартного образца олмесартана медоксомила, мг; |
| *a1* | **–** | навеска субстанции, мг; |
| *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
| *Р* | **–** | содержание олмесартана медоксомила в стандартном образце олмесартана медоксомила, %. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.