**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Фимасартан калия тригидрат ФС**

**Фимасартан**

**Fimasartanum kalii trihydras Вводится впервые**

|  |  |
| --- | --- |
| 5-[4′-({2-Бутил-5-[(диметилкарбомотиоил)метил]-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}метил)-[1,1′-бифенил]-2-ил]-1*H*-1,2,3,4-тетразол-1-ид калия тригидрат | |
|  | |
| C27H30KN7OS∙3H2O | М.м. 593,8 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фимасартана калия C27H30KN7OS в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в этаноле 96 %, умеренно растворим в воде, мало растворим в ацетонитриле.

**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 фимасартана калия тригидрата.

*2. Спектрофотометрия.* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца фимасартана калия тригидрата и иметь максимум при 260 нм. В качестве раствора сравнения используют метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца фимасартана калия тригидрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца фимасартана калия тригидрата, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,2±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.*  Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фимасартана калия тригидрата.* Около 62,5 мг (точная навеска) стандартного образца фимасартана калия тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг примеси 1 и 5 мг примеси 2, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца фимасартана калия тригидрата и 0,5 мл стандартного раствора, доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для определения чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: 2-*н*-бутил-5-карбокси-метил-6-метил-3-{2′′-[(1*H*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}пиримидин-4(3*H*)-он.

Примесь 2: 2-*н*-бутил-5-диметил-амино-карбонил-метил-6-метил-3-{2′-((1*H*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил)метил}пиримидин-4-(3*H*)-он, CAS 178554-19-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 261 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

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

*Относительное временя удерживания соединений.* Фимасартан – 1 (около 12,5 мин), примесь 1 – около 0,4; примесь 2 – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и фимасартана должно быть не менее 10,0;

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 1 должно быть не менее 10;

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 2 должно быть не менее 10;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* фимасартана должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фимасартана, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Пики, соответствующие растворителям, и менее 0,025 % не учитывают.

Любой примеси должно быть не более 0,1 %, суммы примесей – не более 0,5 %.

**Вода.** от 8,5 % до 10,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 15 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 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.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца фимасартана калия тригидрата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца фимасартана калия тригидрата (тест «Родственные примеси») и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца фимасартана калия тригидрата и испытуемый раствор.

Содержание фимасартана калия C27H30KN7OS в субстанции в процентах () в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фимасартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фимасартана на хроматограмме раствора стандартного образца фимасартана калия тригидрата (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца фимасартана калия тригидрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание фимасартана калия тригидрата в стандартном образце фимасартана калия тригидрата, %. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.