МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эпросартана мезилат** |  | **ФС** |
| **Эпросартан** |  |  |
| **Eprosartani mesilas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
| (*E*)-3-{2-Бутил-1-[(4-карбоксифенил)метил]имидазол-5-ил}-2-(2-тиенилметил)-2-пропановой кислоты метансульфонат |

|  |  |
| --- | --- |
| C23H24N2O4S·CH4O3S | М.м. 520,62 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,5 % эпросартана мезилата C23H24N2O4S·CH4O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %.

**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 эпросартана мезилата.

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

Родственные примеси.

*Этилметансульфонат*. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 1 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 2,0 мл диметилформамида, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 5 кипелок, оставляют стоять в течение 2 ч для осаждения осадка. Для анализа используют надосадочную жидкость.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этилметансульфоната, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мкл полученного раствора, прибавляют 2,0 мл диметилформамида и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. К полученному раствору прибавляют 5 кипелок.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Стандартный раствор доводят диметилформамидом до концентрации 0,00054 мкг/мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 0,25 мкм; |
| Детектор | масс-спектрометрический, положительная ионизация, *m/z* = 79 (CH2SOOН+); |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:4; |
| Давление газа-носителя | 46 кПа; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Температура | колонка | 0-6 мин | 50→170 °С; |
|  |  | 6-17 мин | 170→280 °С; |
|  |  | 17-19 мин | 280°С. |

 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика этилметансульфоната должно быть не более 10 (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы*отношение сигнал/шум (S/N)* для пика этилметансульфоната должно быть не менее 2,5.

Содержание этилметансульфоната в % (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эпросартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика этилметансульфоната на хроматограмме стандартного раствора;  |
|  | *a*1 | – | навеска стандартного образца этилметансульфоната, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | – | содержание этилметансульфоната в стандартном образце этилметансульфоната, %. |

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Смешивают 220 мл ацетонитрила и 780 мл воды, прибавляют при перемешивании 1 мл трифторуксусной кислоты.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Смешивают 400 мл ацетонитрила и 600 мл воды, прибавляют при перемешивании 1 мл трифторуксусной кислоты.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эпросартана мезилата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца эпросартана мезилата, растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца эпросартана мезилата и доводят объем раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь 1: (*E*)-4-{[2-бутил-5-(2-карбоксивинил)-1*Н*-имидазол-1-ил]метил}бензойная кислота, CAS 148674-34-4;

Примесь 2: 4-({2-бутил-5-[1-гидрокси-2-карбокси-3-(тиофен-2-ил)пропил]-1*H*-имидазол-1-ил}метил)бензойная кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель алкиламидный, эндкепированный для хроматографии, 5мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-15 | 100 | 0 |
| 15-35 | 100→0 | 0→100 |
| 35-40 | 0 | 100 |
| 40-40,1 | 0→100 | 100→0 |
| 40,1-55 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца эпросартана мезилата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эпросартан – 1; примесь 1 – около 0,36; примесь 2 – около 0,79.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца эпросартана мезилата:

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика эпросартана должно быть не более 0,5 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме раствора стандартного образца эпросартана мезилата;  |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца эпросартана мезилата, мг; |
|  | *P* | – | содержание эпросартана мезилата в стандартном образце эпросартана мезилата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь 1 – не более 0,5 %;

– примесь 2 – не более 0,3 %;

– любая другая примесь – не более 0,10 %;

– сумма всех примесей – не более 1,0 %.

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

**Вода.** Не более 1,5 % (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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1. Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**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 определения «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА (раздел «Родственные примеси. Другие примеси»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца эпросартана мезилата и испытуемый раствор.

Содержание эпросартана мезилата C23H24N2O4S·CH4O3S в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

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

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

\*Приводится для информации.

\*\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.