**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Олмесартана медоксомил, таблетки** |  | **ФС** |
| **Олмесартан медоксомил, таблетки** |  |  |
| **Olmesartani medoxonili tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат олмесартана медоксомил, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества олмесартана медоксомила C29H30N6O6.

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

**Подлинность**

*1. 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»).

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика олмесартана медоксомила на хроматограмме раствора стандартного образца олмесартана медоксомила (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

**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 концентрированной до 3,5±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 210:790.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг олмесартана медоксомила, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, центрифугируют до полного разделения фаз и фильтруют полученную надосадочную жидкость через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца олмесартана медоксомила.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца олмесартана медоксомила помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же 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 разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца олмесартана медоксомила, 5 мг стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца олмесартана медоксомила и доводят объём раствора 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 B: 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.

Примесь 1: 5-{2-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-3-[{4-[2-(2*H*-тетразол-5-ил)фенил]фенил}метил]имидазол-4-карбонил]оксипропан-2-ил}-2-пропил-3-[{4-[2-(2*H*-тетразол-5-ил)фенил]фенил}метил]имидазол-4-карбоновая кислота, CAS 1040250-19-8.

*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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца олмесартана медоксомила и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Олмесартан медоксомил – 1; примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,7; примесь 1 – около 1,2; 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 менее5,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика олмесартана медоксомила должно быть не более 2,0 % (6 определений);

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика олмесартана медоксомила должно быть не менее 30.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:
$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика каждой из примесей 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 порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание олмесартана медоксомила в стандартном образце олмесартана медоксомила, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг. |
|  | *L* | **–** | заявленное количество олмесартана медоксомила в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 2,5 %;

– примеси С – не более 0,6 %;

– примеси 1 – не более 0,5 %;

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

– сумма примесей – не более 4,1 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Муравьиной кислоты раствор.* Растворяют 3,1 гмуравьиной кислоты безводной в 800 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до 1 л.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—муравьиной кислоты раствор 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Муравьиной кислоты раствор—ацетонитрил 100:900.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около  40 мг олмесартана медоксомила,помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 180 мл растворителя обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца* олмесартана медоксомила*.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца олмесартана медоксомила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 249 нм; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-1,5 | 68,8→37,5 | 31,2→62,5 |
| 1,5-1,6 | 37,5→68,8 | 62,5→31,2 |
| 1,6-3,0 | 68,8 | 31,2 |

Хроматографируют раствор стандартного образца олмесартана медоксомила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца олмесартана медоксомила:

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

– относительное стандартное отклонение площади пика олмесартана медоксомила должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание олмесартана медоксомила C29H30N6O6 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | 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 порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание олмесартана медоксомила в стандартном образце олмесартана медоксомила, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество олмесартана медоксомила в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».