**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ирбесартан** |  | **ФС.2.1.0607** |
| **Ирбесартан** |  |  |
| **Irbesartanum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C25H28N6O | М.м. 428,53 |
| [138402-11-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Бутил-3-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-1,3-диаза­спиро[4.4]нон-1-ен-4-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ирбесартана C25H28N6O в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ирбесартана.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец ирбесартана по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха при 60 °С и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика ирбесартана на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ирбесартана на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл смеси натрия гидроксида раствор 2 М—метанол 1:9 должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Азид.** Не более 0,001 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаз А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Фосфорная кислота разведённая 10 %—натрия гидроксида раствор 0,1 М 10:90.

*Испытуемый раствор.* В центрифужную пробирку вместимостью 10 мл помещают 0,2 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 4,5 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, периодически перемешивая, и охлаждают до комнатной температуры. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты разведённой 10 %, интенсивно перемешивают в течение 2 мин, центрифугируют в течение 20 мин со скоростью 10000 об/мин и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца натрия азида.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца натрия азида, растворяют в 150 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца натрия азида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4,0 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4,5 | 100 | 0 |
| 4,5–5 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 5–10 | 50 | 50 |
| 10–10,5 | 50 → 100 | 50 → 0 |
| 10,5–25 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца натрия азида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Азид – 1 (около 5 мин).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика азида должно быть не менее 10,0.

Содержание азида в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика азида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика азида на хроматограмме раствора стандартного образца натрия азида; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца натрия азида, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | **−** | содержание натрия азида в фармакопейном стандартном образце натрия азида, %; |
|  | *42,02* | **−** | молекулярная масса азида; |
|  | *65,01* | **−** | молекулярная масса натрия азида. |

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 5,5 мл фосфорной кислоты концентрированной в воде, доводят значение рН до 3,2 триэтиламином, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 380:620.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ирбесартана и 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А (1-пропанамидо-*N*-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}циклопентан-1-карбоксамид [748812-53-5]), растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Ирбесартан – 1 (около 14,4 мин); примесь А – около 0,74.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и ирбесартана должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 1,5 площади пика ирбесартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика ирбесартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика ирбесартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики со временем удерживания менее 4 мин и пики, площадь которых менее площади пика ирбесартана на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

*Допустимое содержание примесей*:

- *N*-нитрозодиметиламин (НДМА) – не более 0,320 мкг/г;

- *N*-нитрозодиэтиламин (НДЭА) – не более 0,088 мкг/г.

Производителям ирбесартана необходимо проводить оценку риска образования *N*-нитрозаминов и загрязнения ими в процессе производства. При выявлении потенциального риска процесс производства должен быть изменён, чтобы исключить или минимизировать загрязнение.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 11).

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной 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 42,85 мг ирбесартана C25H28N6O.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, при температуре не более 30 °С.

\*Приводится для информации.