**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| [ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кандесартана цилексетил** |  | **ФС.2.1.0430** |
| **Кандесартан** |  |  |
| **Candesartani cilexetili** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
| [ |

|  |
| --- |
| [Свободная строка, 1  |
| C33H34N6O6 | М.м. 610,66 |
| [145040-37-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(1RS)-1-{[(Циклогексилокси)карбонил]окси}этил](1-{[2'-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1H-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат).

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кандесартана цилексетила в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Производителям кандесартана цилексетила 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.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 кандесартана цилексетила.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в этаноле, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

ИСПЫТАНИЯ

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

Все растворы используют свежеприготовленными**.**

*Подвижная фаза А (ПФА).* Уксусная кислота ледяная—вода—ацетонитрил 10:430:570.

*Подвижная фаза Б (ПФБ). У*ксусная кислота ледяная—вода—ацетонитрил 10:100:900.

*Растворитель*. Вода—ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в растворителе, перемешивают 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 растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 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 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца кандесартана цилексетила для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В и F, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца кандесартана цилексетила для идентификации пиков, содержащего примеси G и H, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А:этил(1-{[2'-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат) [139481-58-6].

Примесь В: [(1*RS*)-1-{[(циклогексилокси)карбонил]окси}этил](2-оксо-1-{[2'-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат) [869631-11-8].

Примесь F: *N2*-ethyl candesartan cilexetil, [(1*RS*)-1-{[(циклогексилокси)карбонил]окси}этил](1-{[2'-(2*H*-2-этил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат) [914613-36-8].

Примесь G: 1-{[2'-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоновая кислота [139481-59-7].

Примесь Н: [(1*RS*)-1-{[(циклогексилокси)карбонил]окси}этил][1-({2'-[1*H*-1-(трифенилметил)-1,2,3,4-тетразол-5-ил][1,1'-бифенил]-4-ил}метил)-2-этокси-1*H*-1,3-бензодиазол-7-карбоксилат] [170791-09-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 100 | 0 |
| 3–33 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 33–40 | 0 | 100 |
| 40–50 | 0 → 100 | 100 → 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Кандесартана цилексетил – 1 (около 11 мин); примесь G – около 0,2; примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,5; примесь F – около 2,0; примесь Н – около 3,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу кандерсатана цилексетила для проверки пригодности хроматографической системы, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пиков примесей G и H используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу кандесартана для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для идентификации примесей.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси А и G – 0,7; примесь Н – 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна более чем в три раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей F и G не должна более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей A и Н не должна более чем в полтора раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

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

*Допустимое содержание примесей*:

- *N*-нитрозодиметиламин (НДМА) – не более 0,03 мкг/г;

- *N*-нитрозодиэтиламин (НДЭА) – не более 0,02 мкг/г.

**Вода.** Не более 0,3 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 60 мг (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 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,5 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты безводной и немедленно титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по первому перегибу на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 61,07 мг кандесартана цилексетила C33H34N6O6.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.