МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лозартан калия** |  | **ФС.2.1.0125** |
| **Лозартан** |  |  |
| **Losartanum kalicum** |  | **Взамен ФС.2.1.0125.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H22ClKN6O | М.м. 461,00 |
| [124750-99-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-(4'-{[2-Бутил-5-(гидроксиметил)-4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил]метил}[1,1'-бифенил]-2-ил)-1*H*-тетразол-1-ид калия.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % лозартана калия C22H22ClKN6O в пересчёте на сухое вещество.

Производителям лозартана 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.

\*Гигроскопичен. Обладает полиморфизмом.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в 2-пропаноле, мало растворим в ацетонитриле.

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 лозартана калия.

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

*2. Качественная реакция*. Растворяют 25 мг субстанции в 3 мл воды. Раствор должен давать реакцию А на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 6 мг трифенилметанола (примесь G), растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём метанолом до метки. В 1,0 мл полученного раствора растворяют с использованием ультразвуковой бани содержимое флакона фармакопейного стандартного образца лозартана для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси J, K, L и M.

Примечание

Примесь D: 2-бутил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегид.

Примесь G: трифенилметанол.

Примесь J: [(2-бутил-1-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]метил}-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]ацетат.

Примесь K: 2-бутил-1-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]метил}-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегид.

Примесь L: {2-бутил-1-[(2'-{1-[(2-бутил-1-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]метил}-4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-тетразол-5-ил}-1,1'-бифенил-4-ил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил}метанол.

Примесь M: {2-бутил-1-[(2'-{2-[(2-бутил-1-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]метил}-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-2*H*-тетразол-5-ил}-1,1'-бифенил-4-ил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил}метанол.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 75 | 25 |
| 5–30 | 75 → 10 | 25 → 90 |
| 30–40 | 10 | 90 |
| 40–45 | 10 → 75 | 90 → 25 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси D, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Лозартан – 1 (около 14 мин); примесь D – около 0,9; примесь J – около 1,4; примесь K – около 1,5; примесь L – около 1,6, примесь М – около 1,75; примесь G – около 1,8.

*Идентификация примесей.*Для идентификации пиков примесей G, J, K, L и M используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу лозартана для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси D используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси D.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примесей М и G должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 0,15 %);

- площадь пика каждой из примесей J, K, L и M не должна более чем в 1,5 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 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,30 %).

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

*Допустимое содержание примесей*:

- *N*-нитрозодиметиламин (НДМА) – не более 0,300 мкг/г;

- *N*-нитрозодиэтиламин (НДЭА) – не более 0,082 мкг/г.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 5). Растворяют 2,0 г субстанции в 20 мл смеси равных объёмов спирта 96 % и воды.

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 испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза:* ПФБ—ПФА 400:600.

*Растворитель.* Метанол—вода 400:600.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца лозартана калия*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца лозартана калия, растворяют в растворителе и доводят объём растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм. |

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца лозартана калия:

- *фактор* *асимметрии* *пика (AS)* лозартана должен быть не более 1,4;

- *относительное стандартное отклонение* площади основного пика должно быть не более 0,5 % (6 введений).

Содержание лозартана калия C22H22ClKN6O в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика лозартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика лозартана на хроматограмме раствора стандартного образца лозартана калия; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца лозартана калия, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце лозартана калия, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.