**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Телмисартан** |  | **ФС.2.1.0583** |
| **Телмисартан** |  |  |
| **Telmisartanum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C33H30N4O2  | М.м. 514,62 |
| [144701-48-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4'-[(1,4'-Диметил-2'-пропил-1H,1'H-[2,6'-бибензимдазол]-1-ил)метил] [1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % телмисартана C33H30N4O2 в пересчёте на сухое вещество.

Производителям телмисартана 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 белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

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

\*Растворяется в натрия гидроксида растворе 1 М.

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 телмисартана.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Цветность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 1 М должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2 г калия дигидрофосфата и 3,8 г натрия пентансульфоната моногидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,0. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, прибавляют 5 мл метанола, 0,1 мл натрия гидроксида раствора 1 М, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца телмисартана для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, Е и F) растворяют в 2,0 мл метанола.

*Раствор для идентификации пика примеси.* В мерную колбу вместимостью10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца телмисартана для идентификации пиков (содержит примесь D), прибавляют 5 мл метанола, 0,1 мл натрия гидроксида раствора 1 М, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь А: 1,7'-Диметил-2-пропил-1*H*,1'*H*-2,5'-бибензимдазол [152628-02-9].

Примесь В: 4'-[(1,7'-Диметил-2'-пропил-1*H*,1'*H*-[2,5'-бибензимдазол]-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота [1026353-20-7].

Примесь С: *трет*-Бутил{4'-[(1,4'-диметил-2'-пропил-1*H*,1'*H*-[2,6'-бибензимдазол]-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-2-карбоксилат} [144702-26-1].

Примесь D: неустановленная структура.

Примесь Е: 1-[(2'-Карбокси[1,1'-бифенил]-4-ил)метил]-4-метил-2-пропил-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота [884330-12-5].

Примесь F: 4'-[(1,4'-Диметил-2'-пропил-1*H*,1'*H*-[2,6'-бибензимдазол]-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-2-карбоксамид [915124-86-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, размер пор 10 нм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 70 | 30 |
| 3–28 | 70 → 20 | 30 → 80 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Телмисартан – 1 (около 15 мин); примесь А – около 0,2; примесь Е – около 0,6; примесь F – около 0,7; примесь В – около 0,9; примесь С – около 1,5; примесь D – около 1,6.

Для идентификации пиков примесей А, В, С, Е и F используются относительное время удерживания соединений, хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу телмисартана для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси D используются относительное время удерживания соединений, хроматограмма раствора для идентификации пика примеси и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу телмисартана для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси В и телмисартана должно быть не менее 3,0;

- пики примесей должны соответствовать хроматограмме, прилагаемой к фармакопейному стандартному образцу телмисартана для проверки пригодности хроматографической системы.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей С и D не должны превышать двукратную площадь пика телмисартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площади пиков каждой из примесей А и В не должны превышать
1,5-кратную площадь пика телмисартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика телмисартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика телмисартана на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», метод 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 0,03 мкг/г;

- *N*-нитрозодиэтиламин (НДЭА) – не более 0,03 мкг/г.

**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 3А), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,19 г (точная навеска) субстанции в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 75 мл уксусного ангидрида 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 25,73 мг телмисартана C33H30N4O2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.