МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Валсартан** |  | **ФС** |
| **Валсартан** |  |  |
| **Valsartanum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

(2*S*)-3-метил-2-(*N*-{4-[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}пентанамидо)бутановая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C24H29N5O3 | М. м. 435,5 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % валсартана C24H29N5O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Гигроскопичен.

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

**Подлинность**

*1.ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца валсартана.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика валсартана на хроматограмме раствора стандартного образца валсартана (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От - 69 до - 64 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Родственные примеси.

1. Энантиомерная чистота. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—2-пропанол—гексан 0,1:15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ 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 раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца валсартана для идентификации пика (содержит примесь А: (2*R*)-3-метил-2-(*N*-{4-[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил} пентанамидо) бутановая кислота, CAS 137862-87-4) растворяют в 2 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметифенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 5мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика валсартана. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Валсартан – 1 (около 13 мин); примесь А – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками валсартана и примеси А должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 1:500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 1 мг стандартного образца валсартана, 1 мг стандартного образца примеси В валсартана и 1 мг стандартного образца примеси С валсартана, растворяют в 50 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1мл полученного раствора и доводят раствор ПФ до метки.

Примечание.

Примесь  В: (2*S*)-3-метил-2-(*N*-{4-[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}бутанамидо)бутановая кислота, CAS 952652-79-8;

примесь С: Бензил[(2*S*)-3-метил-2-(*N*-{4-[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}пентанамидо)бутаноат], CAS 137863-20-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 3,0 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика валсартана. |

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси С и пика примеси В используют хроматограмму стандартного раствора.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси В и валсартана должно быть не менее 1,8;

– относительное стандартное отклонение площади пика примеси В валасартана должно быть не более 10% (6 определений);

– относительное стандартное отклонение площади пика валасартана должно быть не более 2% (6 определений).

Содержание примеси С валасартана в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси С валсартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси С на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси С валсартана, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции,%; |
|  | *P* | – | содержание примеси С в стандартном образце примеси С валсартана, %. |

Содержание примеси В валасартана в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В валсартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси В валсартана, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции,%; |
|  | *P* | – | содержание примеси В в стандартном образце примеси В валсартана, %. |

Содержание любой другой примеси валасартана в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика валсартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика валсартана на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца валсартана, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции,%; |
|  | *P* | – | содержание валсартана в стандартном образце валсартана, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

– примесь В не более 0,2 %;

– примесь С не более 0,1 %;

– любая другая примесь не более 0,1 %;

– сумма всех примесей не более 0,3 %.

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2.

**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 определения «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими уточнениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца валсартана, растворяют в 5 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца валсартана*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца валсартана, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 273 нм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца валсартана и испытуемый раствор.

Содержание валсартана C24H29N5O3 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика валсартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика валсартана на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца валсартана, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание валсартана в стандартном образце валсартана, %. |

**Хранение.** В плотно укупоренной таре.

\*Приводится для информации.