МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Валсартан, таблетки** |  | **ФС** |
| **Валсартан, таблетки** |  |  |
| **Valsartani tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат валсартан, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества валсартана C24H29N5O3.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество валсартана, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | фосфатный буферный раствор рН 6,8 (4); |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации валсартана около 0,018 мг/мл.

*Раствор стандартного образца валсартана.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 18 мг (точная навеска) стандартного образца валсартана, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца валсартана на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество валсартана C24H29N5O3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙1∙P∙F}{A\_{0}∙100∙10∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,9}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца валсартана; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца валсартана, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание валсартана в стандартном образце валсартана, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валсартана в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) валсартана C24H29N5O3.

Родственные примеси

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

Растворы используют свежеприготовленными.

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

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую52мгвалсартана, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры 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 пригодности хроматографической системы.* В 1,0 мл ПФ растворяют 1 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).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметифенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика валсартана. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*– разрешение (RS)* между пиками примеси А и валсартана должно быть не менее 2,0;

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* валсартана должен быть не более 2,0;

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику валсартана, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика валсартана должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*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»).

Растворы используют свежеприготовленными.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг валсартана,помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, встряхивают в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца валсартана для пригодности хроматографической системы (содержит примесь С) растворяют в 1,0 мл ПФ.

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

Примечание

Примесь С: (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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика валсартана. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Валсартан – 1 (около 10 мин); примесь С – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*– разрешение (RS)* между пиками примеси С и валсартана должно быть не менее 3,0;

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* валсартана должен быть не более 2,0;

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику валсартана, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика валсартана должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси С не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,20 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4%).

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор стандартного образца валсартана*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца валсартана, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца валсартана и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца валсартана:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* валсартана должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика валсартана должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику валсартана, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание валсартана C24H29N5O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика валсартана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика валсартана на хроматограмме раствора стандартного образца валсартана; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца валсартана, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание валсартана в стандартном образце валсартана, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валсартана в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».