МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Валсартан, капсулы**  |  | **ФС** |
| **Валсартан, капсулы**  |  |  |
| **Valsartani capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат валсартан, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества валсартана C24H29N5O3.

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

**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: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. 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 0,016 мг/мл.

*Раствор стандартного образца валсартана.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца валсартана, растворяют в среде растворения, при необходимости обрабатывая в течение 1 мин ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 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:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1000∙1∙P∙F}{A\_{0}∙25∙25∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1,6}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества валсартана C24H29N5O3.

Родственные 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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 80 мг валсартана, прибавляют 70 мл ПФ, встряхивают в течение 30 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца валсартана*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2 мг стандартного образца валсартана, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца валсартана, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси C, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца валсартана.

Примечание

Примесь В: 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.

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 | 250 × 3,0 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Валсартан – 1 (около 6 мин); примесь C – около 0,76; примесь B – около 4,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками примеси C 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 2000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси В *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В должно быть не более 10,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси С *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси С должно быть не более 10,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора сравнения:

*-* *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика валсартана должно быть не менее 60;

**-** *относительное стандартное отклонение* площади пика валсартана должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание примеси B в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙100∙1,0}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси В мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси B в стандартном образце примеси B, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валсартана в одной капсуле, мг. |

Содержание примеси C в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙100∙1,0}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси С, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси С в стандартном образце примеси С, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валсартана в одной капсуле, мг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙100∙1,0}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика валсартана на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца валсартана, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание валсартана в стандартном образце валсартана, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество валсартана в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси В и С (каждая) – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,20 %;

- сумма примесей – не более 0,7 %.

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» со следующими изменениями.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 80 мг валсартана, прибавляют 70 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца валсартана*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца валсартана, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

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

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 2000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙50∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25∙50∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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