МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Валсартан** |  | **ФС.2.1.0388** |
| **Валсартан** |  |  |
| **Valsartanum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C24H29N5O3 | М.м. 435,52 |
| [137862-53-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

Производителям валсартана 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 порошок.

\*Гигроскопичен.

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

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 валсартана.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

Родственные примеси

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—2-пропанол—гексан 1:150:850.

*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 фармакопейного стандартного образца валсартана для идентификации пика, содержащего примесь А ((2*R*)-3-метил-2-(*N*-{4-[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}пентанамидо)бутановая кислота [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.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу валсартана для идентификации пика.

*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 пика валсартана 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.

*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.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца валсартана для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь С, в 1 мл ПФ.

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 [952652-79-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 3,0 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика валсартана. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Валсартан – 1 (около 5 мин); примесь С – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу валсартана для проверки пригодности хроматографической системы.

*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.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси C не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика валсартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика валсартана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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

***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.

**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 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 5). В качестве смеси растворителей используют вода—ацетон 15:85.

**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. 2. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца валсартана*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного 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.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца валсартана *относительное стандартное отклонение* площади пика валсартана должно быть не более 2,0 % (6 введений).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца валсартана, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание валсартана в фармакопейном стандартном образце валсартана, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.