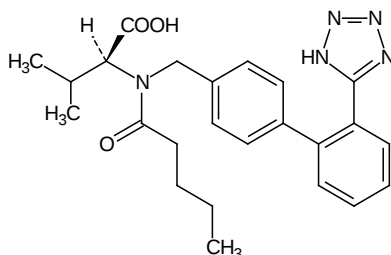


VALSARTANUM

RZ¹:2423

Valsartan



C₂₄H₂₉N₅O₃

M_r 435,52

CAS 137862-53-4

DEFINICE

Je to kyselina (2S)-3-methyl-2-(N-{[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanová.

Obsah. 99,0 % až 101,0 % sloučeniny C₂₄H₂₉N₅O₃ (bezvodá látka).

VÝROBA

Jelikož *N*-nitrosaminy jsou klasifikovány jako možné lidské karcinogeny, jejich přítomnost ve valsartanu by měla být vyloučena nebo limitována, jak jen je to možné. Z tohoto důvodu se od výrobců valsartanu určeného pro humánní použití očekává, že provedou posouzení rizik vzniku *N*-nitrosaminů a kontaminace během výrobního procesu; jestliže se při posouzení objeví možné riziko, výrobní postup by měl být upraven tak, aby se kontaminace co nejvíce minimalizovala a měla by být zavedena kontrolní strategie pro detekování a kontrolu *N*-nitrosaminových nečistot ve valsartanu. Pro usnadnění je výrobcům k dispozici obecná stať 2.5.42 *N*-nitrosaminy v léčivých látkách.

VLASTNOSTI

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý hygroskopický prášek.

Rozpustnost. Prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v ethanolu bezvodém, mírně rozpustný v dichlormethanu.

¹ Text byl zezávněn Výborem veřejného zdraví Rady Evropy v souladu s Úmluvou pro vypracování Evropského lékopisu rozhodnutím AP-CPH (21) 2, s platností od 1. 4. 2021.

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI

Provedou se buď zkoušky A a B, nebo zkoušky A a C.

A. Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

Porovnání. S valsartanem CRL.

B. Zkouška Enantiomerní čistota (viz Zkoušky na čistotu) je zároveň zkouškou totožnosti.

C. Specifická optická otáčivost (2.2.7). $-69,0$ až $-64,0$ (bezvodá látka); $0,200$ g se rozpustí v methanolu R a zředí se jím na $20,0$ ml.

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

Enantiomerní čistota. Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok. 50 mg se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na $50,0$ ml.

Porovnávací roztok (a). 5 mg valsartanu pro identifikaci píků CRL (obsahuje nečistotu A) se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 5 ml.

Porovnávací roztok (b). $1,0$ ml zkoušeného roztoku se zředí mobilní fází na $100,0$ ml.

Kolona:

– *rozměry:* délka $0,25$ m, vnitřní průměr $4,6$ mm;

– *stacionární fáze:* silikagel pro chirální separaci s derivátem celulosy R ($5\ \mu\text{m}$).

Mobilní fáze. Směs objemových dílů kyseliny trifluoroctové R, propan-2-olu R a hexanu R ($0,1 + 15 + 85$).

Průtoková rychlost. $0,8$ ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 230 nm.

Nástřik. $10\ \mu\text{l}$.

Doba záznamu. $1,5$ násobek retenčního času valsartanu.

Identifikace nečistot. K identifikaci píku nečistoty A se použije chromatogram dodávaný s valsartanem pro identifikaci píků CRL a chromatogram porovnávacího roztoku (a).

Relativní retence vztažená k valsartanu (retenční čas asi 13 min). Nečistota A asi $0,6$.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (a):

– *rozlišení:* nejméně $2,0$ mezi píkem nečistoty A a píkem valsartanu.

Limit:

– *nečistota A:* nejvýše plocha hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (b) ($1,0\ \%$).

Příbuzné látky. Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok. 50 mg se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 100,0 ml.

Porovnávací roztok (a). 1,0 ml zkoušeného roztoku se zředí mobilní fází na 100,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí mobilní fází na 10,0 ml.

Porovnávací roztok (b). Obsah lahvičky *valsartanu pro test způsobilosti CRL* (obsahuje nečistotu C) se rozpustí v 1 ml mobilní fáze.

Kolona:

- *rozměry:* délka 0,125 m, vnitřní průměr 3,0 mm;
- *stacionární fáze:* silikagel pro chromatografii oktadecylsilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami R (5 µm).

Mobilní fáze. Směs objemových dílů *kyseliny octové ledové R*, *acetonitrilu R1* a *vody pro chromatografii R* (1 + 500 + 500).

Průtoková rychlost. 0,4 ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 225 nm.

Nástřik. 10 µl.

Doba záznamu. Šestinásobek retenčního času valsartanu.

Identifikace nečistot. K identifikaci píku nečistoty C se použije chromatogram dodávaný s valsartanem *pro test způsobilosti CRL* a chromatogram porovnávacího roztoku (b).

Relativní retence vztažená k valsartanu (retenční čas asi 5 min). Nečistota C asi 0,8.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (b):

- *rozlišení:* nejméně 3,0 mezi píkem nečistoty C a píkem valsartanu.

Limity:

- *nečistota C:* nejvýše dvojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,2 %);
- *nespecifikované nečistoty:* pro každou nečistotu nejvýše plocha hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,10 %);
- *celkový obsah nečistot:* nejvýše trojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,3 %);
- *limit zanedbatelnosti:* polovina plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,05 %).

Voda, semimikrostanovení (2.5.12). Nejvýše 2,0 %; stanoví se s 0,500 g zkoušené látky.

Síranový popel (2.4.14). Nejvýše 0,1 %; stanoví se s 1,00 g zkoušené látky.

STANOVENÍ OBSAHU

0,170 g se rozpustí v 70 ml *propan-2-olu R* a titruje se *tetrabutylamonium-hydroxidem 0,1 mol/l v propan-2-olu VS* za potenciometrické indikace bodu ekvivalence (2.2.20). Celý postup se provádí pod dusíkem.

1 ml *tetrabutylamonium-hydroxidu 0,1 mol/l v propan-2-olu VS* odpovídá 21,78 mg $C_{24}H_{29}N_5O_3$.

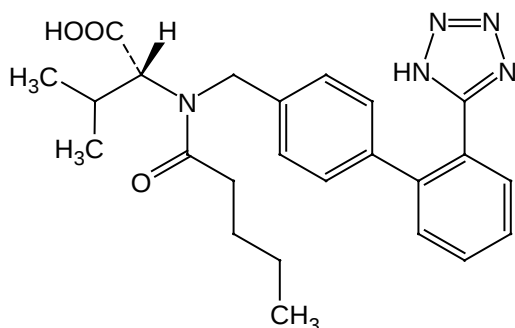
SKLADOVÁNÍ

Ve vzduchotěsných obalech.

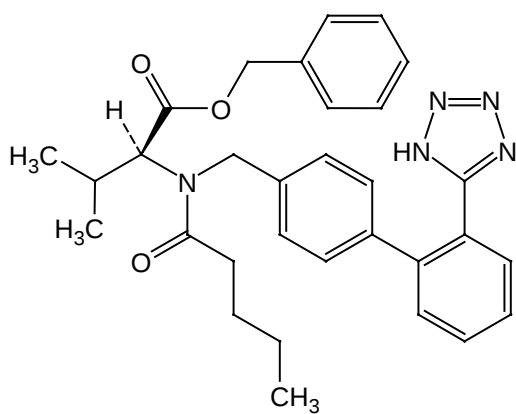
NEČISTOTY

Specifikované nečistoty: A a C.

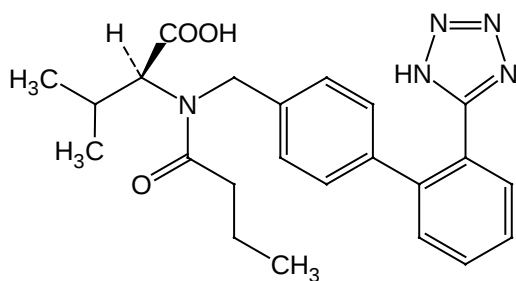
Jiné detekovatelné nečistoty (následující látky by mohly, pokud jsou přítomny v dostatečném množství, být detekovány některou ze zkoušek uvedených v článku; jsou limitovány obecným kritériem přijatelnosti pro jiné/nеспециfikované nečistoty a/nebo obecným článkem *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034); k prokázání shody není proto nutné tyto nečistoty identifikovat, viz též 5.10 *Kontrola nečistot v látkách pro farmaceutické použití*): B.



A. kyselina (2*R*)-3-methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}pentan-amido)butanová,



B. benzyl-(2*S*)-3-methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanoát,



C. kyselina (2*S*)-3-methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}butanamido)butanová.