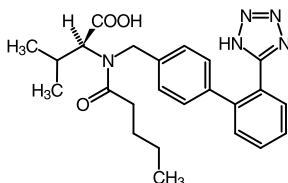




10.0/2423

Valsartan

Valsartanum

C₂₄H₂₉N₅O₃M_r 435,5

CAS Nr. 137862-53-4

Definition

(2*S*)-3-Methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bi-phenyl-4-yl]methyl]amino]butansäure

Gehalt: 99,0 bis 101,0 Prozent (wasserfreie Substanz)

Herstellung

Da *N*-Nitrosodimethylamin (NDMA) und *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA) als mögliche Kanzerogene für den Menschen eingestuft werden, müssen Hersteller für ihre Herstellungsverfahren sicherstellen, dass diese Verunreinigungen nicht entstehen und geeignete Kontrollstrategien entwickeln. Um den Herstellern zu ermöglichen, die notwendigen Änderungen ihrer Herstellungsverfahren durchzuführen, verständigten sich die zuständigen Behörden auf eine Übergangsfrist und auf strenge vorläufige Grenzwerte für den Gehalt dieser Verunreinigungen, die in den Abschnitt „Prüfung auf Reinheit“ aufgenommen wurden.

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, hygroskopisches Pulver

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Wasser, leicht löslich in wasserfreiem Ethanol, wenig löslich in Dichlormethan

Prüfung auf Identität

Die Prüfungen A, B oder A, C werden wahlweise durchgeführt.

A. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Vergleich: Valsartan CRS

B. Die Substanz entspricht der Prüfung „Enantiomerenreinheit“ (siehe „Prüfung auf Reinheit“).

C. Spezifische Drehung (2.2.7): –69,0 bis –64,0 (wasserfreie Substanz)

0,200 g Substanz werden in Methanol *R* zu 20,0 ml gelöst.

Prüfung auf Reinheit

Enantiomerenreinheit: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 50 mg Substanz werden in der mobilen Phase zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 5 mg Valsartan zur Peak-Identifizierung CRS (mit Verunreinigung A) werden in der mobilen Phase zu 5 ml gelöst.

Referenzlösung b: 1,0 ml Untersuchungslösung wird mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

Säule

- Größe: $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm
- Stationäre Phase: Kieselgel-Cellulosederivat zur Trennung chiraler Komponenten *R* (5 μ m)

Mobile Phase: Trifluoressigsäure *R*, 2-Propanol *R*, Hexan *R* (0,1:15:85 V/V/V)

Durchflussrate: 0,8 ml · min⁻¹

Detektion: Spektrometer bei 230 nm

Einspritzen: 10 μ l

Chromatographiedauer: 1,5fache Retentionszeit von Valsartan

Identifizierung von Verunreinigungen: Zur Identifizierung des Peaks der Verunreinigung A werden das mitgelieferte Chromatogramm von Valsartan zur Peak-Identifizierung CRS und das mit der Referenzlösung a erhaltene Chromatogramm verwendet.

Relative Retention (bezogen auf Valsartan, t_R etwa 13 min)

- Verunreinigung A: etwa 0,6

Eignungsprüfung: Referenzlösung a

- Auflösung: mindestens 2,0 zwischen den Peaks von Verunreinigung A und Valsartan

Grenzwert

- Verunreinigung A: nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (1,0 Prozent)

Verwandte Substanzen: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 50 mg Substanz werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 1,0 ml Untersuchungslösung wird mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit der mobilen Phase zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösung b: Der Inhalt einer Durchstechflasche mit Valsartan zur Eignungsprüfung CRS (mit Verunreinigung C) wird in 1 ml mobiler Phase gelöst.

Säule

- Größe: $l = 0,125 \text{ m}$, $\varnothing = 3,0 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: nachsilanisieretes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R ($5 \mu\text{m}$)

Mobile Phase: Essigsäure 99 % R, Acetonitril R 1, Wasser zur Chromatographie R (1:500:500 V/V/V)

Durchflussrate: $0,4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Detektion: Spektrometer bei 225 nm

Einspritzen: $10 \mu\text{l}$

Chromatographiedauer: 6fache Retentionszeit von Valsartan

Identifizierung von Verunreinigungen: Zur Identifizierung des Peaks der Verunreinigung C werden das mitgelieferte Chromatogramm von Valsartan zur Eignungsprüfung CRS und das mit der Referenzlösung b erhaltene Chromatogramm verwendet.

Relative Retention (bezogen auf Valsartan, t_R etwa 5 min)

- Verunreinigung C: etwa 0,8

Eignungsprüfung: Referenzlösung b

- Auflösung: mindestens 3,0 zwischen den Peaks von Verunreinigung C und Valsartan

Grenzwerte

- Verunreinigung C: nicht größer als das 2fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,2 Prozent)
- Nicht spezifizierte Verunreinigungen: jeweils nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,10 Prozent)
- Summe aller Verunreinigungen: nicht größer als das 3fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,3 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche kleiner ist als das 0,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,05 Prozent)

Wasser (2.5.12): höchstens 2,0 Prozent, mit 0,500 g Substanz bestimmt

Sulfatasche (2.4.14): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt

Nitrosamine: Die Prüfung ist mit einer geeigneten Methode durchzuführen.

Die zu prüfende Substanz enthält kein NDMA oder NDEA in Mengen oberhalb der nachstehend angegebenen Grenzwerte; beide Verunreinigungen zusammen dürfen nicht vorhanden sein (keine Angabe von Grenzwerten):

- *N*-Nitrosodimethylamin (NDMA): höchstens 0,300 ppm
- *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA): höchstens 0,082 ppm

Gehaltsbestimmung

0,170 g Substanz werden in 70 ml 2-Propanol R gelöst und mit 2-propanolischer Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmt. Die Prüfung wird unter Stickstoff durchgeführt.

1 ml 2-propanolische Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) entspricht 21,78 mg $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$.

Lagerung

Dicht verschlossen

Verunreinigungen

Spezifizierte Verunreinigungen:

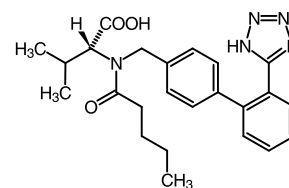
A, C

Andere bestimmbare Verunreinigungen

(Die folgenden Substanzen werden, falls in einer bestimmten Menge vorhanden, durch eine oder mehrere Prüfmethode in der Monographie erfasst. Sie werden begrenzt durch das allgemeine Akzeptanzkriterium für weitere Verunreinigungen/nicht spezifizierte Verunreinigungen und/oder durch die Anforderungen der Allgemeinen Monographie **Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung (Corpora ad usum pharmaceuticum)**). Diese Verunreinigungen müssen daher nicht identifiziert werden, um die Konformität der Substanz zu zeigen. Siehe auch „5.10 Kontrolle von Verunreinigungen in Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“):

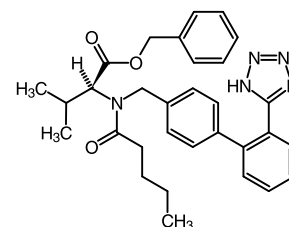
B

A.



(2*R*)-3-Methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]butansäure

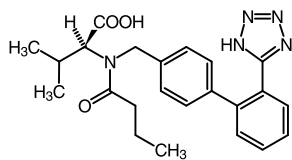
B.



Benzyl[(2*S*)-3-methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]butanoat]

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ zu Anfang des Bands auf Seite B

C.



(2*S*)-2-[Butanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]-3-methylbutansäure