

VALSARTÁN

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

$C_{24}H_{29}N_5O_3$ PM: 435,53 137862-53-4

Definición – Valsartán es *N*-(1-Oxipentil)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)[1,1'bifenil]-4-il]metil] *L*-valina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{24}H_{29}N_5O_3$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo higroscópico blanco o casi blanco. Muy soluble en etanol absoluto; poco soluble en diclorometano; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia

Valsartán SR-FA.
Impureza A de Valsartán SR-FA: *N*-Valeril-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-*D*-valina.
Impureza B de Valsartán SR-FA: *N*-Butiril-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-*L*-valina.
Impureza C de Valsartán SR-FA: *N*-Valeril-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-*L*-valin benzil éster.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.
B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -69,0° y -64,0°.
Solución muestra: 10 mg por mL en metanol, determinado a 20 °C.

Absorbancia

Determinar la absorbancia de una solución de 1 g en 20 mL de metanol a 420 nm empleando metanol como blanco. La absorbancia no debe ser mayor de 0,02.

Límite de impureza A de Valsartán

47 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para
48 cromatografía de líquidos con un detector
49 ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de
50 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida
51 por grupos de celulosa tris-3,5-
52 dimetilfenilcarbamato químicamente unidos a
53 partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El
54 caudal debe ser aproximadamente 0,8 mL por
55 minuto.
56 *Fase móvil* – Hexano, isopropanol y ácido
57 trifluoracético (850:150:1).
58 *Solución de resolución* – Preparar una solución
59 que contenga 0,04 mg de Impureza A de
60 Valsartán SR-FA y 0,04 mg de Valsartán SR-
61 FA por mL de *Fase móvil*.
62 *Solución estándar* – Preparar una solución que
63 contenga 0,01 mg de Impureza A de Valsartán
64 SR-FA por mL de *Fase móvil*.
65 *Solución muestra* – Pesar exactamente
66 alrededor de 20 mg de Valsartán, transferir a un
67 matraz aforado de 20 mL, completar a volumen
68 con *Fase móvil* y sonicar durante 5 minutos.
69 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
70 Cromatografiar la *Solución de resolución* y
71 registrar la respuesta de los picos según lo que
72 indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre
73 los picos no debe ser menor a 2,0. La
74 desviación estándar relativa para inyecciones
75 repetidas del pico de impureza A de Valsartán
76 no debe ser mayor de 5,0 %.
77 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
78 cromatógrafo volúmenes iguales
79 (aproximadamente de 10 µL) de la *Solución*
80 *estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los
81 cromatogramas y medir las respuestas de todos
82 picos. Calcular el porcentaje de impureza A en
83 la porción de Valsartán en ensayo: no debe
84 contener más de 1,0 %.
85 **Sustancias relacionadas**
86 *Sistema cromatográfico y Fase móvil* -
87 Proceder según indica en *Valoración*, ajustando
88 el detector ultravioleta a 225 nm.
89 *Solución estándar* - Pesar una cantidad
90 apropiada y realizar diluciones cuantitativas
91 para obtener una solución que contenga
92 exactamente alrededor de 1 µg por mL de
93 Valsartán SR-FA, 1 µg por mL Impureza B de
94 Valsartán SR-FA y 1 µg por mL Impureza C de
95 Valsartán SR-FA en *Fase móvil*.
96 *Solución muestra* – Emplear la *Preparación*
97 *muestra* obtenida en *Valoración*.
98 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) –
99 Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar

100 las respuestas de los picos según se indica en 147 de respuestas de los picos principales. Calcular
 101 *Procedimiento*: la resolución R entre el pico de la 148 la cantidad en mg de $C_{24}H_{29}N_5O_3$ en la porción de
 102 impureza B y el pico de valsartán no debe ser menor a 149 Valsartán en ensayo.
 103 1,8; la desviación estándar relativa para el pico de la 150
 104 impureza B no debe ser mayor a 10,0% y para el pico 151
 105 de valsartán no mayor a 2,0%. 152
 106 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el 153
 107 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
 108 10 μ L) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*,
 109 registrar los cromatogramas al menos durante seis veces
 110 el tiempo de retención del pico de valsartán. Identificar
 111 los picos que pudieran estar presentes en el
 112 cromatograma de la *Solución muestra*, calcular los
 113 porcentajes de los picos presentes en la porción de
 114 Valsartán, en ensayo con respecto a la respuesta del pico
 115 obtenido con la *Solución estándar* de acuerdo a lo
 116 indicado en la siguiente tabla:

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Límite (%)</i>
impureza B	0,2
impureza C	0,1
individual desconocida	0,1
totales	0,3

117
 118 **Solventes residuales <715>**
 119 Debe cumplir con los requisitos.

120 VALORACIÓN

121 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para
 122 cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta
 123 ajustado a 273 nm y una columna encapada de
 124 12,5 cm \cdot 3,0 mm con fase estacionaria constituida por
 125 octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas
 126 de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser
 127 aproximadamente 0,4 mL por minuto.
 128 *Fase móvil* - Acetonitrilo, agua y ácido acético glacial
 129 (500:500:1)
 130 *Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de
 131 25 mg de Valsartán SR-FA, transferir a un matraz
 132 aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con
 133 *Fase móvil*.
 134 *Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de
 135 50 mg de Valsartán, transferir a un matraz aforado de
 136 100 mL, disolver y completar a volumen con *Fase*
 137 *móvil*.
 138 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
 139 Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las
 140 respuestas de los picos según se indica en
 141 *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para
 142 inyecciones repetidas no debe ser mayor a 2,0%.
 143 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
 144 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
 145 10 μ L) de la *Preparación estándar* y la *Preparación*
 146 *muestra*, registrar los cromatogramas y medir la relación