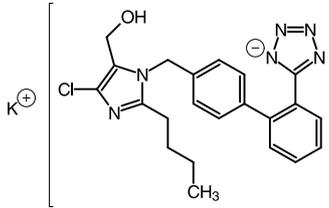




10.0/2232

Losartan-Kalium

Losartanum kalicum

C₂₂H₂₂ClKN₆O CASM_r 461,0

Nr. 124750-99-8

Definition

Kalium[5-[4'-[[2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-id]

Gehalt: 98,5 bis 101,5 Prozent (getrocknete 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, kristallines, hygroskopisches Pulver

Löslichkeit: leicht löslich in Wasser und in Methanol, schwer löslich in Acetonitril

Die Substanz zeigt Polymorphie (5.9).

Prüfung auf Identität

A. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Vergleich: Losartan-Kalium CRS

Wenn die Spektren bei der Prüfung in fester Form unterschiedlich sind, werden Substanz und Referenzsubstanz getrennt in Methanol *R* gelöst. Nach dem Eindampfen der Lösungen zur Trockne werden mit den Rückständen erneut Spektren aufgenommen.

B. 25 mg Substanz werden in 3 ml Wasser *R* gelöst. Die Lösung gibt die Identitätsreaktion a auf Kalium (2.3.1).

Prüfung auf Reinheit

Verwandte Substanzen: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Die Lösungen müssen unmittelbar vor Gebrauch hergestellt werden.

Untersuchungslösung: 30,0 mg Substanz werden in Methanol *R* zu 100,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 1,0 ml Untersuchungslösung wird mit Methanol *R* zu 100,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit Methanol *R* zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösung b: 6 mg Triphenylmethanol *R* (Verunreinigung G) werden in 100 ml Methanol *R* gelöst. 1 ml Lösung wird mit Methanol *R* zu 100 ml verdünnt. In 1 ml dieser Lösung wird der Inhalt einer Durchstechflasche mit Losartan zur Eignungsprüfung *CRS* (mit den Verunreinigungen J, K, L und M) gelöst, wobei die Mischung 5 min lang im Ultraschallbad behandelt wird.

Referenzlösung c: 3,0 mg Losartan-Verunreinigung D *CRS* werden in Methanol *R* zu 100,0 ml gelöst. 1,5 ml Lösung werden mit Methanol *R* zu 100,0 ml verdünnt.

Säule

- Größe: $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm
- Stationäre Phase: nachsilanisierter, octadecylsilylierter Kieselgel zur Chromatographie *R* (5 μ m)
- Temperatur: 35 °C

Mobile Phase

- Mobile Phase A: 1,0 ml Phosphorsäure 85 % *R* wird mit Wasser zur Chromatographie *R* zu 1000 ml verdünnt.
- Mobile Phase B: Acetonitril *R* 1

Zeit (min)	Mobile Phase A (% V/V)	Mobile Phase B (% V/V)
0–5	75	25
5–30	75 → 10	25 → 90
30–40	10	90

Durchflussrate: 1,3 ml · min⁻¹

Detektion: Spektrometer bei 220 nm

Einspritzen: 10 μ l

Identifizierung von Verunreinigungen: Zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen G, J, K, L und M werden das mitgelieferte Chromatogramm von Losartan zur Eignungsprüfung *CRS* und das mit der Referenzlösung b erhaltene Chromatogramm verwendet; zur Identifizierung des Peaks der Verunreinigung D wird das mit der Referenzlösung c erhaltene Chromatogramm verwendet.

Relative Retention (bezogen auf Losartan, t_R etwa 14 min)

- Verunreinigung D: etwa 0,9
- Verunreinigung J: etwa 1,4
- Verunreinigung K: etwa 1,5
- Verunreinigung L: etwa 1,6
- Verunreinigung M: etwa 1,75
- Verunreinigung G: etwa 1,8

Eignungsprüfung: Referenzlösung b

- Peak-Tal-Verhältnis: mindestens 2,0, wobei H_p die Höhe des Peaks der Verunreinigung M über der Basislinie und H_v die Höhe des niedrigsten Punkts der Kurve über der Basislinie zwischen den Peaks der Verunreinigungen M und G darstellt

Grenzwerte

- Verunreinigung D: nicht größer als die Fläche des entsprechenden Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung c (0,15 Prozent)
- Verunreinigungen J, K, L, M: jeweils nicht größer als das 1,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,15 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)

Trocknungsverlust (2.2.32): höchstens 0,5 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 105 °C 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 0,640 ppm
- *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA): höchstens 0,177 ppm

Gehaltsbestimmung

0,200 g Substanz werden in 75 ml wasserfreier Essigsäure *R* gelöst, 10 min lang im Ultraschallbad behandelt und mit Perchlorsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmt.

1 ml Perchlorsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) entspricht 23,05 mg $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClKN}_6\text{O}$.

Lagerung

Dicht verschlossen

Verunreinigungen

Spezifizierte Verunreinigungen:

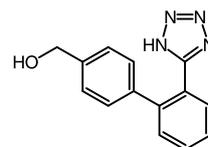
D, J, K, L, M

Andere bestimmbar 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“):

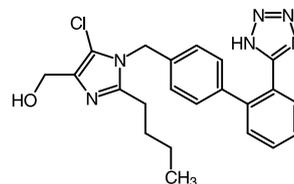
B, C, E, F, G, H, I

B.



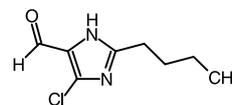
[2'-(1*H*-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methanol

C.



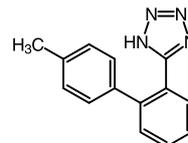
[2-Butyl-5-chloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-4-yl]methanol

D.



2-Butyl-4-chloro-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd

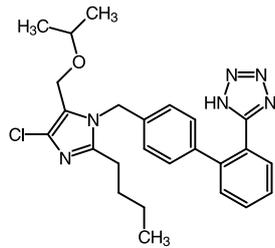
E.



5-(4'-Methylbiphenyl-2-yl)-1*H*-tetrazol

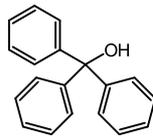
Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ zu Anfang des Bands auf Seite B

F.



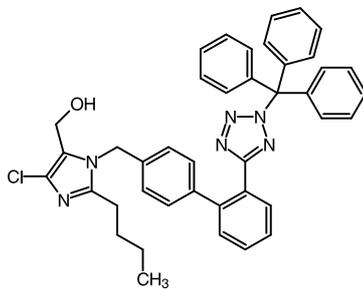
5-[4'-[[2-Butyl-4-chlor-5-[[[(1-methylethyl)oxy]methyl]-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]-1H-tetrazol

G.



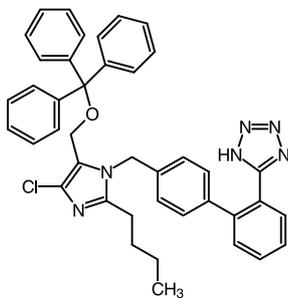
Triphenylmethanol

H.



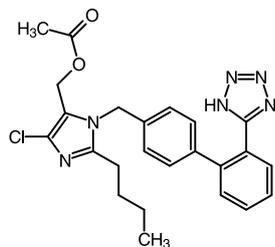
[2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methanol

I.



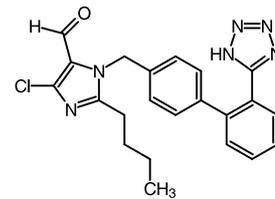
5-[4'-[[2-Butyl-4-chlor-5-[[[(triphenylmethyl)oxy]methyl]-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]-1H-tetrazol

J.



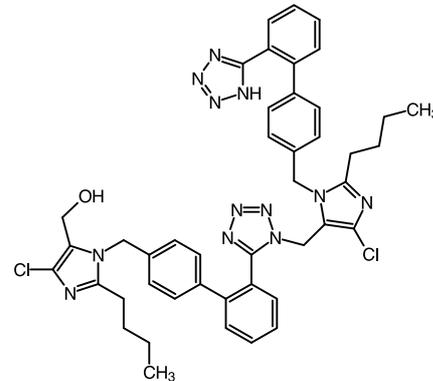
[[2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]acetat

K.



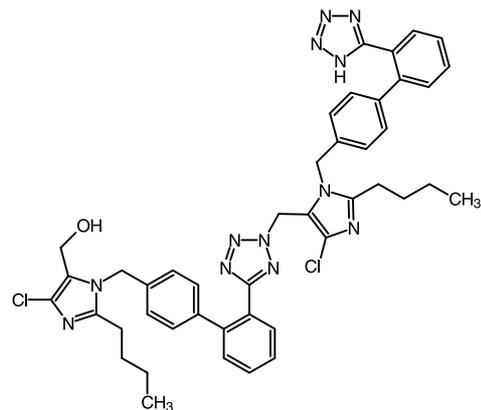
2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carbaldehyd

L.



[2-Butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-1H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-chlor-1H-imidazol-5-yl]methanol

M.



[2-Butyl-1-[[2'-[2-[[2-butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl]-2H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-chlor-1H-imidazol-5-yl]methanol