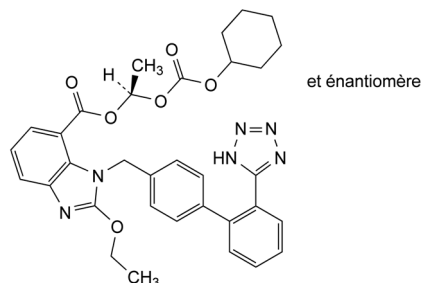




04/2021:2573 *Solution témoin (b)*. Dissolvez 5 mg de *candésartan cilexétil* pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A, B et F) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

CANDÉSARTAN CILEXÉTIL

Candesartanum cilexetili



C₃₃H₃₄N₆O₆
[145040-37-5]

M_r 611

DÉFINITION

2-Ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate de (1*RS*)-1-[[cyclohexyloxy]-carbonyl]oxyéthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Les *N*-nitrosamines étant classées comme cancérigènes probables pour l'homme, leur présence dans le *candésartan cilexétil* est à éviter ou à restreindre autant que possible. Pour cette raison, les fabricants de *candésartan cilexétil* pour usage humain sont censés procéder à une évaluation du risque de formation de *N*-nitrosamines et de contamination par des *N*-nitrosamines pendant leur procédé de fabrication ; si un risque potentiel est ainsi identifié, il convient de modifier le procédé de fabrication pour réduire la contamination et de mettre en œuvre une stratégie de contrôle pour détecter et contrôler les impuretés *N*-nitrosamines dans le *candésartan cilexétil*. A cette fin, le chapitre général 2.5.42. *N-Nitrosamines dans les substances actives* est disponible pour aider les fabricants.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène et peu soluble dans l'éthanol anhydre.

Le *candésartan cilexétil* présente le phénomène du polymorphisme (5.9).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : *candésartan cilexétil* SCR.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'éthanol anhydre *R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparez les solutions extemporanément.

Mélange de solvants : eau *R*, acétonitrile *R* (40:60 V/V).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de *candésartan cilexétil* dans 50,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *candésartan cilexétil* pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A, B et F) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,5 mg de *candésartan cilexétil* pour identification des pics SCR (contenant les impuretés G et H) dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 3,9$ mm,
- *phase stationnaire* : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie *R* (4 μ m).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : acide acétique glacial *R*, eau pour chromatographie *R*, acétonitrile *R* (1:43:57 V/V/V),
- *phase mobile B* : acide acétique glacial *R*, eau pour chromatographie *R*, acétonitrile *R* (1:10:90 V/V/V).

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 3	100	0
3 - 33	100 → 0	0 → 100
33 - 40	0	100

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μ L.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *candésartan cilexétil* pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et F ; utilisez le chromatogramme fourni avec le *candésartan cilexétil* pour identification des pics SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés G et H.

Rétention relative par rapport au *candésartan cilexétil* (temps de rétention = environ 11 min) : impureté G = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté F = environ 2,0 ; impureté H = environ 3,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impuretés A et G = 0,7 ; impureté H = 1,6 ;
- *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
- *impuretés F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés A, H* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (2.5.32) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 60,0 mg de *candésartan cilexétil*.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de candésartan cilexétil.

DOSAGE

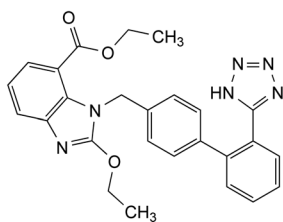
Dissolvez 0,500 g de candésartan cilexétil dans 60 mL d'acide acétique glacial R et titrez immédiatement par l'acide perchlorique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20) au 1^{er} point d'inflexion.

1 mL d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 61,1 mg de C₃₃H₃₄N₆O₆.

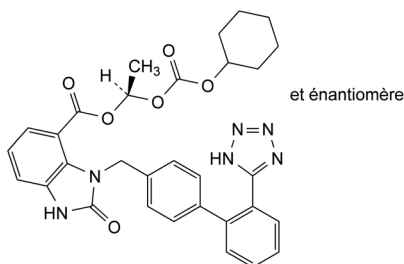
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, F, G, H.

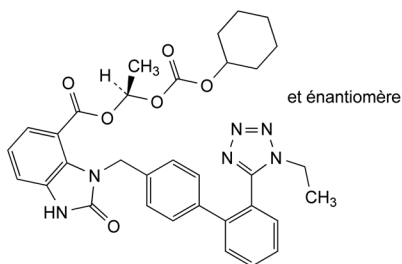
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : C, D, E, I.



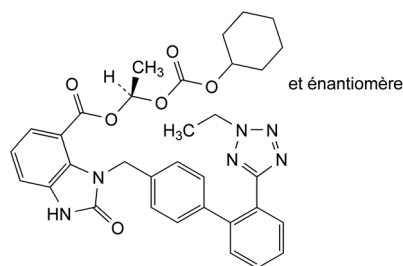
A. 2-éthoxy-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate d'éthyle,



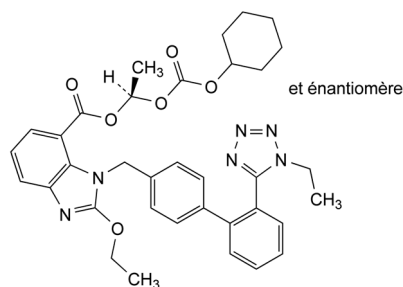
B. 2-oxo-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-4-carboxylate de (1R)-1-[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]éthyle,



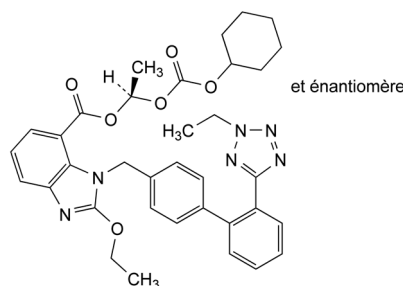
C. 3-[[2'-(1-éthyl-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-4-carboxylate de (1R)-1-[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]éthyle,



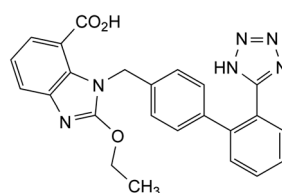
D. 3-[[2'-(2-éthyl-2H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-4-carboxylate de (1R)-1-[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]éthyle,



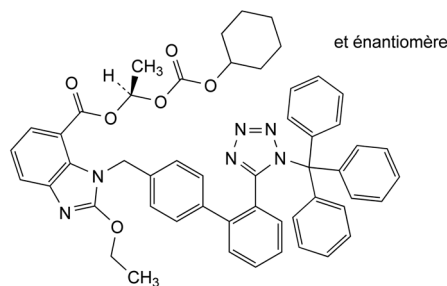
E. 2-éthoxy-1-[[2'-(1-éthyl-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate de (1R)-1-[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]éthyle,



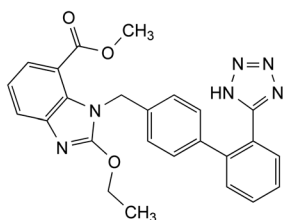
F. 2-éthoxy-1-[[2'-(2-éthyl-2H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate de (1R)-1-[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]éthyle,



G. acide 2-éthoxy-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylique (candésartan),



H. 2-éthoxy-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl)-1H-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate de (1R)-1-[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]éthyle (N-tritylcandésartan),



- I. 2-éthoxy-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate de méthyle.



04/2021:2465 – phase stationnaire : résine échangeuse d'anions fortement basique pour chromatographie R (8,5 µm).

Colonne :

– dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4$ mm,

– phase stationnaire : résine échangeuse d'anions fortement basique pour chromatographie R (8,5 µm).

Phase mobile : solution d'hydroxyde de sodium R à 4,2 g/L dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : détecteur conductimétrique ayant une sensibilité de 3 µS ; utilisez un suppresseur d'anions autorégénéré.

Neutralisation de l'éluant : soit chimique, soit électrochimique :

– chimique : par circulation continue à contre-courant dans une micromembrane de neutralisation, avant la détection :

– solvant de neutralisation : acide sulfurique 0,025 M,

– débit : 10 mL/min,

– pression : environ 100 kPa,

– électrochimique : 300 mA (par exemple).

Injection : 200 µL ; après chaque injection de la solution à examiner, rincez la précolonne avec un mélange de phase mobile et de méthanol R (40:60 V/V) pendant 10 min, et équilibrez aux conditions initiales pendant le temps nécessaire ; une vanne de commutation peut être utilisée pour éviter d'avoir à déconnecter la précolonne de la colonne.

Enregistrement : 25 min.

Temps de rétention : impureté B = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin :

– rapport signal/bruit : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté B.

Limite :

– impureté B : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution tampon pH 3,2. Mélangez 5,5 mL d'acide phosphorique R et 950 mL d'eau pour chromatographie R. Ajustez à pH 3,2 avec de la triéthylamine R.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'irbésartan dans du méthanol R2 et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du méthanol R2. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du méthanol R2.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'irbésartan et 5 mg d'impureté A d'irbésartan SCR dans du méthanol R2 et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du méthanol R2.

Colonne :

– dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4$ mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 µm).

Phase mobile : acétonitrile R1, solution tampon pH 3,2 (33:67 V/V).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,4 fois le temps de rétention de l'irbésartan.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'irbésartan (temps de rétention = environ 23 min) : impureté A = environ 0,7.

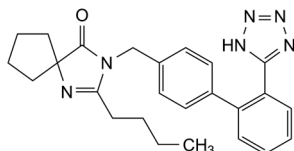
Conformité du système : solution témoin (b) :

– résolution : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'irbésartan.

Limites :

IRBÉSARTAN

Irbesartanum



C₂₅H₂₈N₆O
[138402-11-6]

M_r 428,5

DÉFINITION

2-Butyl-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-én-4-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Les N-nitrosamines étant classées comme cancérogènes probables pour l'homme, leur présence dans l'irbésartan est à éviter ou à restreindre autant que possible. Pour cette raison, les fabricants d'irbésartan pour usage humain sont censés procéder à une évaluation du risque de formation de N-nitrosamines et de contamination par des N-nitrosamines pendant leur procédé de fabrication ; si un risque potentiel est ainsi identifié, il convient de modifier le procédé de fabrication pour réduire la contamination et de mettre en œuvre une stratégie de contrôle pour détecter et contrôler les impuretés N-nitrosamines dans l'irbésartan. A cette fin, le chapitre général 2.5.42. N-Nitrosamines dans les substances actives est disponible pour aider les fabricants.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans le chlorure de méthylène. L'irbésartan présente le phénomène du polymorphisme (5.9).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : irbésartan SCR.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du méthanol R, évaporez à siccité à 60 °C et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B₇ (2.2.2, Procédé II).

Dissolvez 0,50 g d'irbésartan dans un mélange de 1 volume d'hydroxyde de sodium 2 M R et de 9 volumes de méthanol R2, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Impureté B. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'irbésartan dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg d'azide de sodium R (sel de sodium de l'impureté B) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,25 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Précolonne (utilisée pour éviter la saturation de la colonne par l'irbésartan) :

– dimensions : $l = 0,05$ m, $\varnothing = 4$ mm,

- *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (2.5.12) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'irbésartan.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'irbésartan.

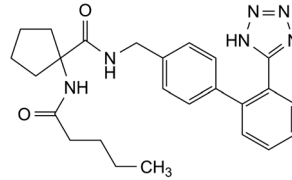
DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'irbésartan dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 42,85 mg de $C_{25}H_{28}N_6O$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 1-(pentanoylamino)-*N*-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]cyclopentane-1-carboxamide,

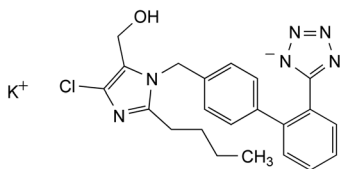
B. N_3^- : trinitrure (azoture).



04/2021:2232

LOSARTAN POTASSIQUE

Losartanum kalicum



C₂₂H₂₂ClKN₆O
[124750-99-8]

M_r 461,0

DÉFINITION

5-[4'-[[2-Butyl-4-chloro-5-(hydroxyméthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl]biphényl-2-yl]tétrazol-1-ide potassique.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

Les *N*-nitrosamines étant classées comme cancérigènes probables pour l'homme, leur présence dans le losartan potassique est à éviter ou à restreindre autant que possible. Pour cette raison, les fabricants de losartan potassique pour usage humain sont censés procéder à une évaluation du risque de formation de *N*-nitrosamines et de contamination par des *N*-nitrosamines pendant leur procédé de fabrication ; si un risque potentiel est ainsi identifié, il convient de modifier le procédé de fabrication pour réduire la contamination et de mettre en œuvre une stratégie de contrôle pour détecter et contrôler les impuretés *N*-nitrosamines dans le losartan potassique. À cette fin, le chapitre général 2.5.42. *N*-Nitrosamines dans les substances actives est disponible pour aider les fabricants.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétonitrile.

Le losartan potassique présente le phénomène du polymorphisme (5.9).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : losartan potassique SCR.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du méthanol R, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Dissolvez 25 mg de losartan potassique dans 3 mL d'eau R. La solution donne la réaction (a) du potassium (2.3.1).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparez les solutions extemporanément.

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de losartan potassique dans du méthanol R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du méthanol R. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du méthanol R.

Solution témoin (b). Dissolvez 6 mg de triphénylméthanol R (impureté G) dans 100 mL de méthanol R. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du méthanol R. Utilisez 1 mL de cette solution pour dissoudre le contenu d'un flacon de losartan pour conformité du système SCR (contenant les impuretés J, K, L et M), en traitant aux ultrasons pendant 5 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 3,0 mg d'impureté D de losartan SCR dans du méthanol R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,5 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du méthanol R.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 μ m),
- température : 35 °C.

Phase mobile :

- phase mobile A : prélevez 1,0 mL d'acide phosphorique R et complétez à 1000 mL avec de l'eau pour chromatographie R,
- phase mobile B : acétonitrile R1,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 5	75	25
5 - 30	75 → 10	25 → 90
30 - 40	10	90

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 μ L.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le losartan pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés G, J, K, L et M ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport au losartan (temps de rétention = environ 14 min) : impureté D = environ 0,9 ; impureté J = environ 1,4 ; impureté K = environ 1,5 ; impureté L = environ 1,6 ; impureté M = environ 1,75 ; impureté G = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- rapport pic/vallée : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté M et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté G.

Limites :

- impureté D : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent),
- impuretés J, K, L, M : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- total : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
- limite d'exclusion : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de losartan potassique.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de losartan potassique dans 75 mL d'*acide acétique anhydre R*, en traitant aux ultrasons pendant 10 min. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,05 mg de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

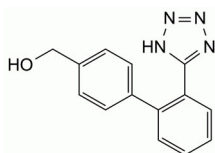
CONSERVATION

En récipient étanche.

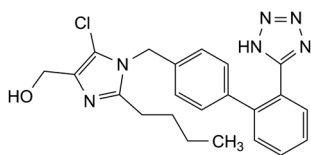
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : D, J, K, L, M.

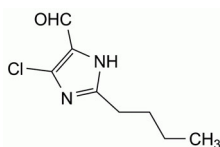
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : B, C, E, F, G, H, I.



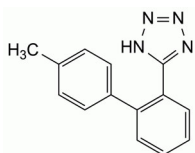
B. 2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthanol,



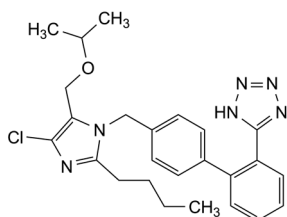
C. [2-butyl-5-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazol-4-yl]méthanol,



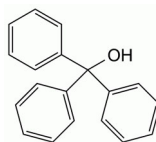
D. 2-butyl-4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldéhyde,



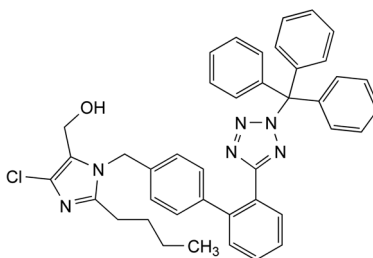
E. 5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)-1H-tétrazole,



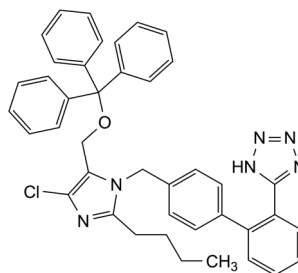
F. 5-[4'-[[2-butyl-4-chloro-5-[[[(1-méthyléthyl)oxy]méthyl]-1H-imidazol-1-yl]méthyl]biphényl-2-yl]-1H-tétrazole,



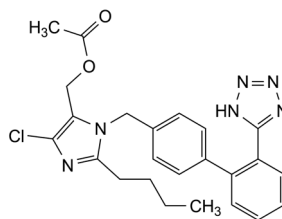
G. triphénylméthanol,



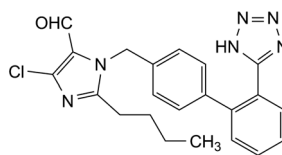
H. [2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(2-(triphénylméthyl)-2H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazol-5-yl]méthanol,



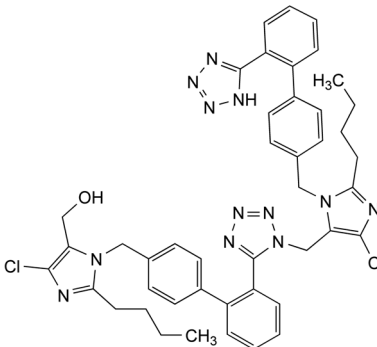
I. 5-[4'-[[2-butyl-4-chloro-5-[[[(triphénylméthyl)oxy]méthyl]-1H-imidazol-1-yl]méthyl]biphényl-2-yl]-1H-tétrazole,



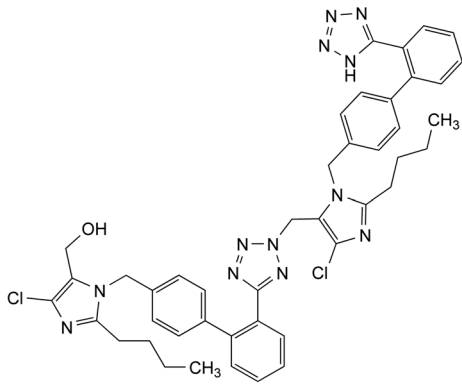
J. acétate de [2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazol-5-yl]méthyle,



K. 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carbaldéhyde,



L. [2-butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazol-5-yl]méthyl]-1H-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]-4-chloro-1H-imidazol-5-yl]méthanol,



M. [2-butyl-1-[[[2'-[2-[[2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazol-5-yl]méthyl]-2H-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]-4-chloro-1H-imidazol-5-yl]méthanol.



04/2021:2600 Colonne :

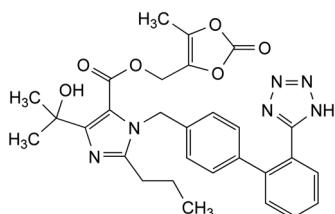
- dimensions : $l = 0,10$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R (3,5 μm),
- température : 40 °C.

Phase mobile :

- phase mobile A : mélangez 20 volumes d'acétonitrile R et 80 volumes d'une solution de phosphate monopotassique R à 2,04 g/L préalablement ajustée à pH 3,4 avec une solution d'acide phosphorique R à 1,73 g/L,
- phase mobile B : mélangez 20 volumes d'une solution de phosphate monopotassique R à 2,04 g/L préalablement ajustée à pH 3,4 avec une solution d'acide phosphorique R à 1,73 g/L et 80 volumes d'acétonitrile R,

OLMÉSARTAN MÉDOXOMIL

Olmesartanum medoxomilum



$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6$
[144689-63-4]

M_r 558,6

DÉFINITION

4-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Les *N*-nitrosamines étant classées comme cancérigènes probables pour l'homme, leur présence dans l'olmésartan médoxomil est à éviter ou à restreindre autant que possible. Pour cette raison, les fabricants d'olmésartan médoxomil pour usage humain sont censés procéder à une évaluation du risque de formation de *N*-nitrosamines et de contamination par des *N*-nitrosamines pendant leur procédé de fabrication ; si un risque potentiel est ainsi identifié, il convient de modifier le procédé de fabrication pour réduire la contamination et de mettre en œuvre une stratégie de contrôle pour détecter et contrôler les impuretés *N*-nitrosamines dans l'olmésartan médoxomil. À cette fin, le chapitre général 2.5.42. *N-Nitrosamines dans les substances actives* est disponible pour aider les fabricants.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'heptane.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : olmésartan médoxomil SCR.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg d'olmésartan médoxomil dans de l'acétonitrile R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 25,0 mg d'olmésartan médoxomil dans de l'acétonitrile R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'olmésartan médoxomil pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A, B et C) dans de l'acétonitrile R et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'acétonitrile R. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'acétonitrile R.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg d'olmésartan médoxomil SCR dans de l'acétonitrile R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 10	75	25
10 - 35	75 → 0	25 → 100
35 - 45	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'olmésartan médoxomil pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C. Rétention relative par rapport à l'olmésartan médoxomil (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- résolution : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'olmésartan médoxomil.

Limites :

- impureté A : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
- impureté C : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- total : au maximum 3,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
- limite d'exclusion : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acétone. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (2.2.28) : utilisez la méthode d'étalonnage direct.

Solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de butanol R et complétez à 100,0 mL avec du diméthylsulfoxyde R.

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'olmésartan médoxomil dans du diméthylsulfoxyde R, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du diméthylsulfoxyde R.

Solution témoin. Prélevez 0,50 mL d'acétone R et complétez à 200,0 mL avec du diméthylsulfoxyde R. Prélevez 15,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du diméthylsulfoxyde R. A 25,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne, puis complétez à 50,0 mL avec du diméthylsulfoxyde R.

Colonne :

- matériau : silice fondue,

- dimensions : $l = 30$ m, $\varnothing = 0,53$ mm,
- phase stationnaire : macrogol 20 000 R (épaisseur du film 1 μ m).

Gaz vecteur : azote pour chromatographie R ou hélium pour chromatographie R.

Débit : 4,0 mL/min.

Rapport de division : 1:5.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

- température d'équilibrage : 80 °C,
- durée d'équilibrage : 30 min.

Température :

	Temps (min)	Température (°C)
Colonne	5	50
	5 - 18	50 \rightarrow 180
	18 - 23	180
Chambre à injection		200
Détecteur		200

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL.

Calculez la teneur en acétone en prenant 0,79 comme densité à 20 °C.

Limite :

- acétone : au maximum 0,6 pour cent.

Eau (2.5.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'olmésartan médoxomil.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'olmésartan médoxomil.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : phase mobile B, phase mobile A (25:75 V/V).

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Temps de rétention : olmésartan médoxomil = environ 10 min.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'olmésartan médoxomil.

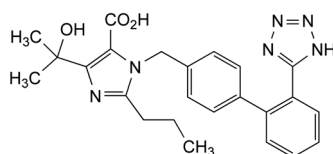
Calculez la teneur pour cent en $C_{29}H_{30}N_6O_6$ en tenant compte de la teneur assignée de l'olmésartan médoxomil SCR.

IMPURETÉS

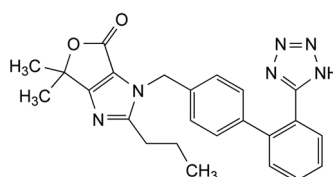
Impuretés spécifiées : A, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le

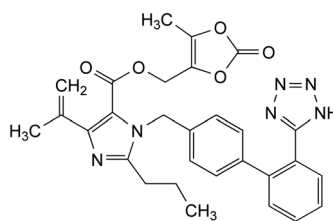
critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : B, D.



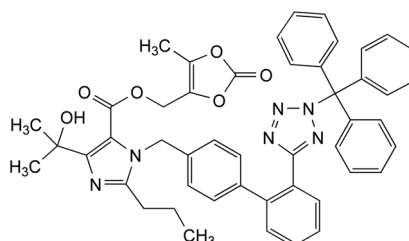
- A. acide 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylique (olmésartan),



- B. 6,6-diméthyl-2-propyl-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-3,6-dihydro-4H-furo[3,4-d]imidazol-4-one,



- C. 4-(1-méthyléthényl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle,



- D. 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[[2'-(2-triphénylméthyl)-2H-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle.



04/2021:2423 – phase stationnaire : gel de silice cellulosé pour séparation chirale R (5 µm).

Phase mobile : acide trifluoroacétique R, 2-propanol R, hexane R (0,1:15:85 V/V/V).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du valsartan.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le valsartan pour identification des pics SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au valsartan (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au valsartan.

Limite :

– impureté A : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de valsartan dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de valsartan pour conformité du système SCR (contenant l'impureté C) dans 1 mL de phase mobile.

Colonne :

– dimensions : $l = 0,125$ m, $\varnothing = 3,0$ mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 µm).

Phase mobile : acide acétique glacial R, acétonitrile R1, eau pour chromatographie R (1:500:500 V/V/V).

Débit : 0,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention du valsartan.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le valsartan pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport au valsartan (temps de rétention = environ 5 min) : impureté C = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– résolution : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et au valsartan.

Limites :

– impureté C : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

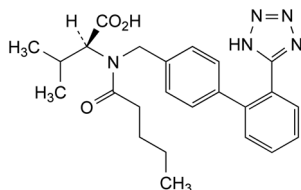
– total : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

– limite d'exclusion : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (2.5.12) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de valsartan.

VALSARTAN

Valsartanum



C₂₄H₂₉N₅O₃
[137862-53-4]

M_r 435,5

DÉFINITION

Acide (2S)-3-méthyl-2-[pentanoyl[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]méthyl]amino]butanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Les N-nitrosamines étant classées comme cancérigènes probables pour l'homme, leur présence dans le valsartan est à éviter ou à restreindre autant que possible. Pour cette raison, les fabricants de valsartan pour usage humain sont censés procéder à une évaluation du risque de formation de N-nitrosamines et de contamination par des N-nitrosamines pendant leur procédé de fabrication ; si un risque potentiel est ainsi identifié, il convient de modifier le procédé de fabrication pour réduire la contamination et de mettre en œuvre une stratégie de contrôle pour détecter et contrôler les impuretés N-nitrosamines dans le valsartan. A cette fin, le chapitre général 2.5.42. N-Nitrosamines dans les substances actives est disponible pour aider les fabricants.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B ou les identifications A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : valsartan SCR.

B. Pureté énantiomérique (voir Essai).

C. Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : – 69,0 à – 64,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,200 g de valsartan dans du méthanol R et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

ESSAI

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de valsartan dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de valsartan pour identification des pics SCR (contenant l'impureté A) dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de valsartan.

DOSAGE

Dissolvez 0,170 g de valsartan dans 70 mL de 2-propanol R. Titrez par l'hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20). Effectuez toutes les opérations sous atmosphère d'azote.

1 mL d'hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M correspond à 21,78 mg de $C_{24}H_{29}N_5O_3$.

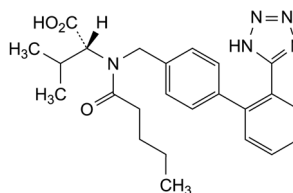
CONSERVATION

En récipient étanche.

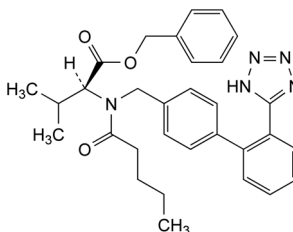
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C.

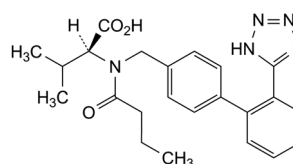
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : B.



A. acide (2R)-3-méthyl-2-[pentanoyl[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]amino]butanoïque,



B. (2S)-3-méthyl-2-[pentanoyl[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]amino]butanoate de benzyle,



C. acide (2S)-2-[butanoyl[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]amino]-3-méthylbutanoïque.