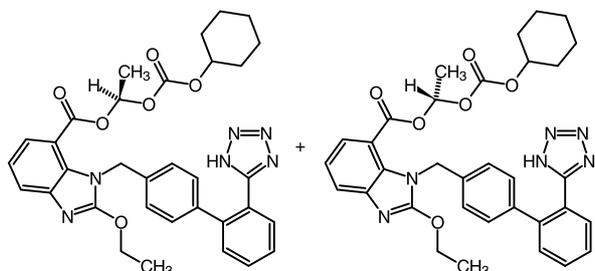




10.0/2573

# Candesartancilexetil

## Candesartanum cilexetili

 $C_{33}H_{34}N_6O_6$ 

CAS Nr. 145040-37-5

 $M_r$  611

### Definition

[(1*R,S*)-1-[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl][2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]

*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 Pulver

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

Die Substanz zeigt Polymorphie (5.9).

### Prüfung auf Identität

IR-Spektroskopie (2.2.24)

*Vergleich:* Candesartancilexetil CRS

Wenn die erhaltenen Spektren unterschiedlich sind, werden Substanz und Referenzsubstanz getrennt in wasserfreiem Ethanol *R* gelöst. Nach Eindampfen der Lösungen zur Trockne werden mit den Rückständen erneut Spektren aufgenommen.

### Prüfung auf Reinheit

**Verwandte Substanzen:** Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Die Lösungen sind unmittelbar vor Gebrauch herzustellen.*

*Lösungsmittelmischung:* Wasser *R*, Acetonitril *R* (40:60 V/V)

*Untersuchungslösung:* 20 mg Substanz werden in 50,0 ml Lösungsmittelmischung gelöst.

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

*Referenzlösung b:* 5 mg Candesartancilexetil zur Eignungsprüfung CRS (mit den Verunreinigungen A, B und F) werden in der Lösungsmittelmischung zu 10 ml gelöst.

*Referenzlösung c:* 2,5 mg Candesartancilexetil zur Peak-Identifizierung CRS (mit den Verunreinigungen G und H) werden in der Lösungsmittelmischung zu 5 ml gelöst.

*Säule*

- Größe:  $l = 0,15$  m,  $\varnothing = 3,9$  mm
- Stationäre Phase: nachsilanisieretes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (4  $\mu$ m)

*Mobile Phase*

- Mobile Phase A: Essigsäure 99 % *R*, Wasser zur Chromatographie *R*, Acetonitril *R* (1:43:57 V/V/V)
- Mobile Phase B: Essigsäure 99 % *R*, Wasser zur Chromatographie *R*, Acetonitril *R* (1:10:90 V/V/V)

Zeit (min)	Mobile Phase A (% V/V)	Mobile Phase B (% V/V)
0–3	100	0
3–33	100 → 0	0 → 100
33–40	0	100

*Durchflussrate:* 0,8 ml · min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrometer bei 254 nm

*Einspritzen:* 10  $\mu$ l

*Identifizierung von Verunreinigungen:* Zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen A, B und F werden das mitgelieferte Chromatogramm von Candesartancilexetil zur Eignungsprüfung CRS und das mit der Referenzlösung b erhaltene Chromatogramm verwendet; zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen G und H werden das mitgelieferte Chromatogramm von Candesartancilexetil zur Peak-Identifizierung CRS und das mit der Referenzlösung c erhaltene Chromatogramm verwendet.

*Relative Retention* (bezogen auf Candesartancilexetil,  $t_R$  etwa 11 min)

- Verunreinigung G: etwa 0,2
- Verunreinigung A: etwa 0,4
- Verunreinigung B: etwa 0,5
- Verunreinigung F: etwa 2,0
- Verunreinigung H: etwa 3,5

*Eignungsprüfung*: Referenzlösung b

- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks der Verunreinigungen A und B

*Grenzwerte*

- Korrekturfaktoren: Für die Berechnung der Gehalte werden die Flächen der Peaks folgender Verunreinigungen mit dem entsprechenden Korrekturfaktor multipliziert:
  - Verunreinigungen A und G: 0,7
  - Verunreinigung H: 1,6
- Verunreinigung B: nicht größer als das 3fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,3 Prozent)
- Verunreinigungen F, G: jeweils nicht größer als das 2fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,2 Prozent)
- Verunreinigungen A, H: 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 6fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,6 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** (2.5.32): höchstens 0,3 Prozent, mit 60,0 mg 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 3,000 ppm
- *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA): höchstens 0,820 ppm

## Gehaltsbestimmung

0,500 g Substanz werden in 60 ml Essigsäure 99 % R gelöst und sofort mit Perchlorsäure ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) titriert. Der Endpunkt wird am ersten Wendepunkt mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmt.

1 ml Perchlorsäure ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) entspricht 61,1 mg  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$ .

## Verunreinigungen

*Spezifizierte Verunreinigungen*:

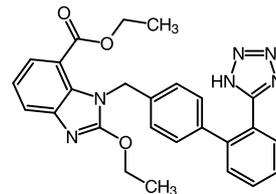
A, B, F, G, H

*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“):

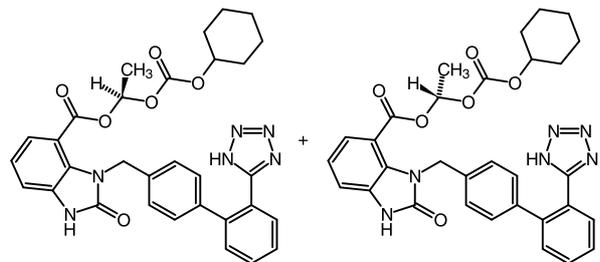
C, D, E, I

A.



Ethyl[2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]

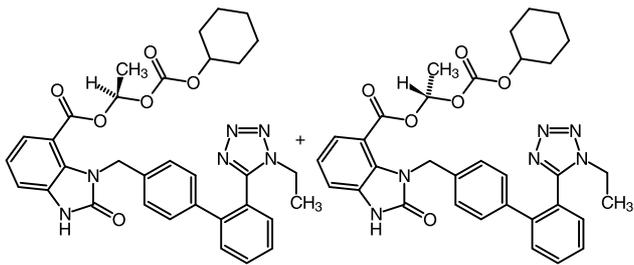
B.



[(1*RS*)-1-[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl]-[2-oxo-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-carboxylat]

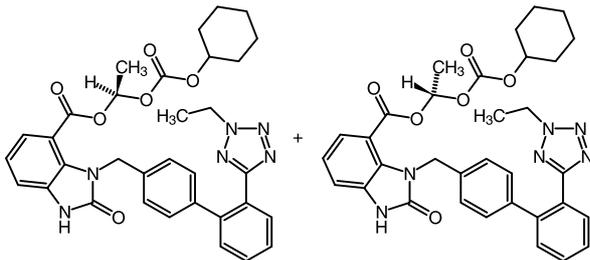
Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ zu Anfang des Bands auf Seite B

C.



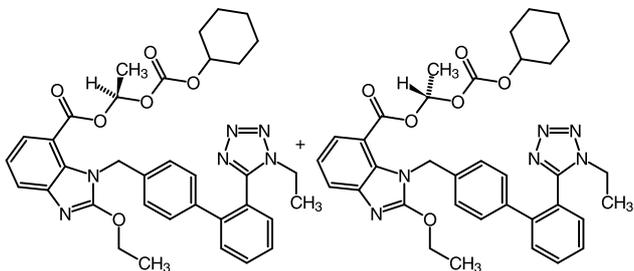
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
[3-[[2'-(1-ethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]me-  
thyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-carb-  
oxylat]

D.



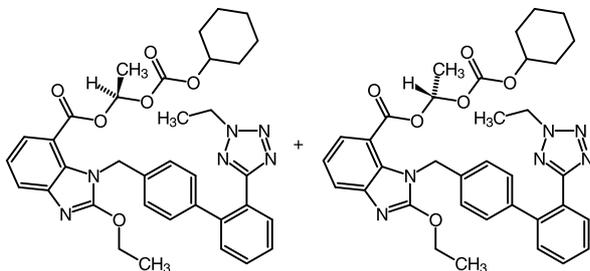
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
[3-[[2'-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]me-  
thyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-carb-  
oxylat]

E.



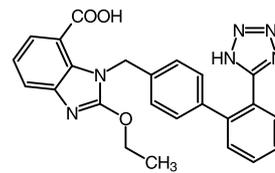
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
[2-ethoxy-1-[[2'-(1-ethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-  
4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]

F.



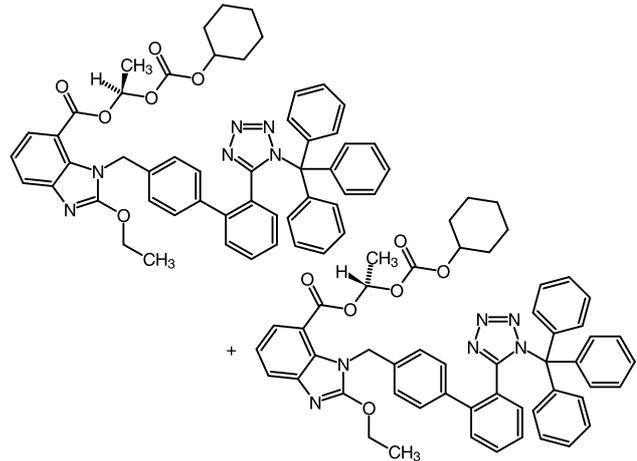
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
[2-ethoxy-1-[[2'-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-  
4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]

G.



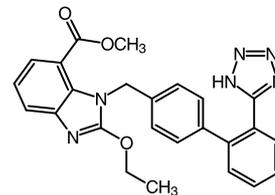
2-Ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]me-  
thyl]-1*H*-benzimidazol-7-carbonsäure  
(Candesartan)

H.



[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
[2-ethoxy-1-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1*H*-tetrazol-  
5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-  
7-carboxylat]  
(*N*-Tritylcandesartan)

I.



Methyl[2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-  
4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]