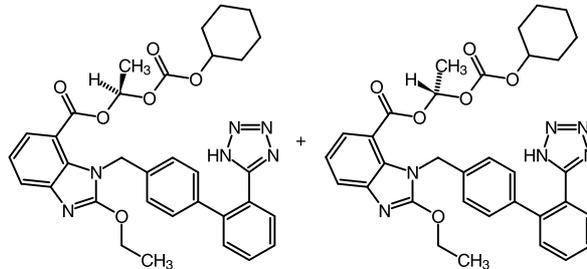




10.3/2573

# Candesartancilexetil

## Candesartanum cilexetili


 $C_{33}H_{34}N_6O_6$ 
 $M_r$  611

CAS Nr. 145040-37-5

### Definition

[(1*RS*)-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*-Nitrosamine als mögliche Kanzerogene für den Menschen eingestuft werden, sollte ihr Vorhandensein in Candesartancilexetil so weit wie möglich vermieden oder begrenzt werden. Aus diesem Grund wird von den Herstellern von Candesartancilexetil für Menschen erwartet, dass sie eine Risikobeurteilung der *N*-Nitrosaminbildung und -kontamination in Bezug auf den verwendeten Herstellungsprozess durchführen. Wenn diese Beurteilung ein potenzielles Risiko identifiziert, sollte der Herstellungsprozess geändert werden, um die Kontamination zu minimieren, und eine Kontrollstrategie implementiert werden, um *N*-Nitrosamin-Verunreinigungen in Candesartancilexetil zu detektieren und zu kontrollieren. Die Allgemeine Methode „2.5.42 *N*-Nitrosamine in Wirkstoffen“ ist zur Unterstützung der Hersteller verfügbar.

### 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: nachsilanisiertes, 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 Chromato-

gramm 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 nicht größer 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

## Gehaltsbestimmung

0,500 g Substanz werden in 60 ml Essigsäure 99 % R gelöst und sofort mit Perchlorsäure (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) titriert. Der Endpunkt wird am ersten Wendepunkt mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmt.

1 ml Perchlorsäure (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) entspricht 61,1 mg C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>.

## Verunreinigungen

### Spezifizierte Verunreinigungen:

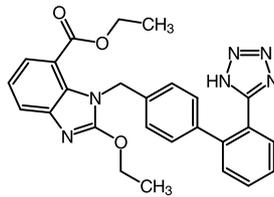
A, B, F, G, H

### Andere bestimmbare Verunreinigungen

(Die folgenden Substanzen werden, falls in einer bestimmten Menge vorhanden, durch eine oder mehrere Prüfmethoden 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“):

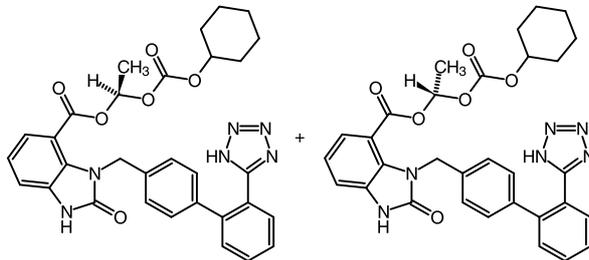
C, D, E, I

A.



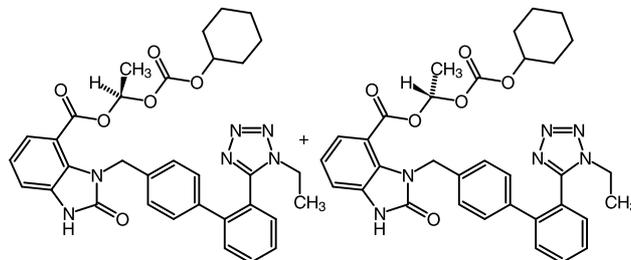
Ethyl[2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]

B.



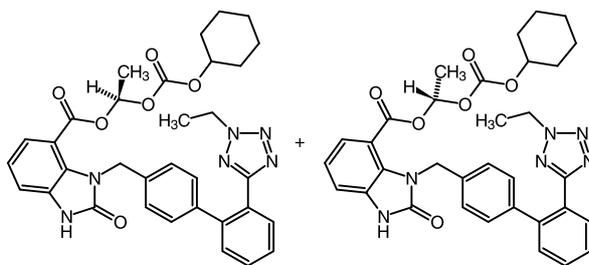
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-[2-oxo-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-carboxylat]

C.



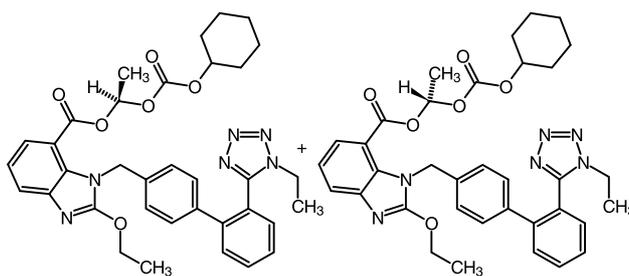
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-[3-[[2'-(1-ethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-carboxylat]

D.



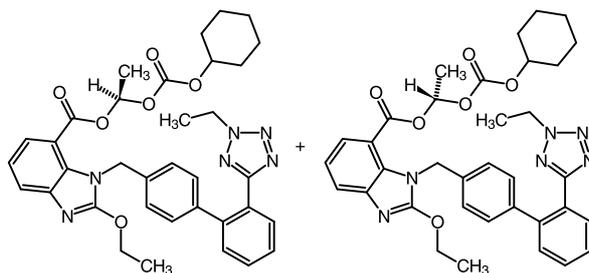
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
3-[[2'-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]me-  
thyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-carb-  
oxylat]

E.



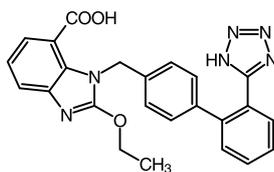
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
[2-ethoxy-1-[[2'-(1-ethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-  
4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]

F.



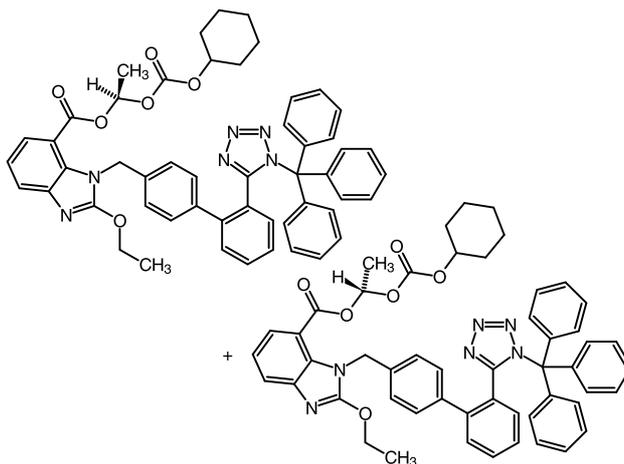
[(1*RS*)-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl]-  
[2-ethoxy-1-[[2'-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-  
4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]

G.



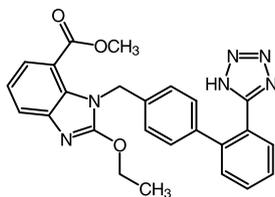
2-Ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]me-  
thyl]-1*H*-benzimidazol-7-carbonsäure  
(Candesartan)

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.



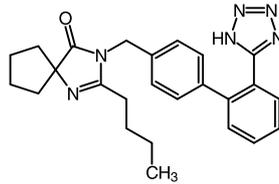
Methyl[2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-  
4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylat]



10.3/2465

# Irbesartan

## Irbesartanum

 $C_{25}H_{28}N_6O$  $M_r$  428,5

CAS Nr. 138402-11-6

### Definition

2-Butyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on

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

### Herstellung

Da *N*-Nitrosamine als mögliche Kanzerogene für den Menschen eingestuft werden, sollte ihr Vorhandensein in Irbesartan so weit wie möglich vermieden oder begrenzt werden. Aus diesem Grund wird von den Herstellern von Irbesartan für Menschen erwartet, dass sie eine Risikobeurteilung der *N*-Nitrosaminbildung und -kontamination in Bezug auf den verwendeten Herstellungsprozess durchführen. Wenn diese Beurteilung ein potenzielles Risiko identifiziert, sollte der Herstellungsprozess geändert werden, um die Kontamination zu minimieren, und eine Kontrollstrategie implementiert werden, um *N*-Nitrosamin-Verunreinigungen in Irbesartan zu detektieren und zu kontrollieren. Die Allgemeine Methode „2.5.42 *N*-Nitrosamine in Wirkstoffen“ ist zur Unterstützung der Hersteller verfügbar.

### Eigenschaften

*Aussehen:* weißes bis fast weißes, kristallines Pulver

*Löslichkeit:* praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Methanol, schwer löslich in Dichlormethan

Die Substanz zeigt Polymorphie (5.9).

### Prüfung auf Identität

IR-Spektroskopie (2.2.24)

**Vergleich:** Irbesartan CRS

Wenn die Spektren bei der Prüfung in fester Form unterschiedlich sind, werden Substanz und Referenzsubstanz getrennt in Methanol R gelöst. Nach Eindampfen der Lösungen bei 60 °C zur Trockne werden mit den Rückständen erneut Spektren aufgenommen.

**Prüfung auf Reinheit**

**Aussehen der Lösung:** Die Lösung muss klar (2.2.1) und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung B<sub>7</sub> (2.2.2, Methode II).

0,50 g Substanz werden in einer Mischung von 1 Volumteil einer Lösung von Natriumhydroxid R (2 mol · l<sup>-1</sup>) und 9 Volumteilen Methanol R 2 zu 10 ml gelöst.

**Verunreinigung B:** Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Die Lösungen müssen unmittelbar vor Gebrauch hergestellt werden.*

*Untersuchungslösung:* 0,100 g Substanz werden in der mobilen Phase zu 5,0 ml gelöst.

*Referenzlösung:* 25,0 mg Natriumazid R (Natriumsalz der Verunreinigung B) werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst. 0,25 ml Lösung werden mit der mobilen Phase zu 200,0 ml verdünnt.

*Vorsäule* (wird verwendet, um eine Sättigung der Säule mit Irbesartan zu verhindern)

- Größe:  $l = 0,05$  m,  $\varnothing = 4$  mm
- Stationäre Phase: stark basischer Anionenaustauscher zur Chromatographie R (8,5 µm)

*Säule*

- Größe:  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4$  mm
- Stationäre Phase: stark basischer Anionenaustauscher zur Chromatographie R (8,5 µm)

*Mobile Phase:* Lösung von Natriumhydroxid R (4,2 g · l<sup>-1</sup>) in kohlendioxidfreiem Wasser R

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

*Detektion:* Leitfähigkeitsdetektor mit einer Empfindlichkeit von 3 µS unter Verwendung eines selbst regenerierenden Anionensuppressors

*Neutralisierung des Eluenten:* chemisch oder elektrochemisch

- chemisch: durch kontinuierliche Gegenstromzirkulation an einer neutralisierenden Mikromembran, durchgeführt vor der Detektion
  - Lösungsmittel zum Neutralisieren: Schwefelsäure (0,025 mol · l<sup>-1</sup>)
  - Durchflussrate: 10 ml · min<sup>-1</sup>
  - Druck: etwa 100 kPa
- elektrochemisch: 300 mA (zum Beispiel)

*Einspritzen:* 200 µl; nach jedem Einspritzen der Untersuchungslösung wird die Vorsäule 10 min lang mit einer Mischung von mobiler Phase und Methanol R (40:60 V/V) gespült und so lange wie notwendig unter den Anfangsbedingungen äquilibriert; ein Mehrwege-

ventil kann verwendet werden, damit die Verbindung zwischen Vorsäule und Säule nicht gelöst werden muss.

*Chromatographiedauer:* 25 min

*Retentionszeit*

– Verunreinigung B: etwa 14 min

*Eignungsprüfung:* Referenzlösung

– Signal-Rausch-Verhältnis: mindestens 10 für den Peak der Verunreinigung B

*Grenzwert*

– Verunreinigung B: nicht größer als die Fläche des entsprechenden Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung (10 ppm)

**Verwandte Substanzen:** Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Pufferlösung pH 3,2:* 5,5 ml Phosphorsäure 85 % R und 950 ml Wasser zur Chromatographie R werden gemischt und die Mischung wird mit Triethylamin R auf einen pH-Wert von 3,2 eingestellt.

*Untersuchungslösung:* 50 mg Substanz werden in Methanol R 2 zu 50,0 ml gelöst.

*Referenzlösung a:* 1,0 ml Untersuchungslösung wird mit Methanol R 2 zu 100,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit Methanol R 2 zu 10,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung b:* 5 mg Substanz und 5 mg Irbesartan-Verunreinigung A CRS werden in Methanol R 2 zu 10 ml gelöst. 1 ml Lösung wird mit Methanol R 2 zu 10 ml verdünnt.

*Säule*

– Größe:  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4$  mm  
– Stationäre Phase: nachsilanisierendes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5  $\mu$ m)

*Mobile Phase:* Acetonitril R 1, Pufferlösung pH 3,2 (33:67 V/V)

*Durchflussrate:* 1,0 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrometer bei 220 nm

*Einspritzen:* 10  $\mu$ l

*Chromatographiedauer:* 1,4fache Retentionszeit von Irbesartan

*Identifizierung von Verunreinigungen:* Zur Identifizierung des Peaks der Verunreinigung A wird das mit der Referenzlösung b erhaltene Chromatogramm verwendet.

*Relative Retention* (bezogen auf Irbesartan,  $t_R$  etwa 23 min)

– Verunreinigung A: etwa 0,7

*Eignungsprüfung:* Referenzlösung b

– Auflösung: mindestens 3,0 zwischen den Peaks von Verunreinigung A und Irbesartan

*Grenzwerte*

– Verunreinigung A: 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 2fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,2 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche nicht größer ist als das 0,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,05 Prozent)

**Wasser (2.5.12):** höchstens 0,5 Prozent, mit 1,00 g Substanz bestimmt

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

## Gehaltsbestimmung

0,300 g Substanz werden in 50 ml wasserfreier Essigsäure R gelöst und mit Perchlorsäure (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmt.

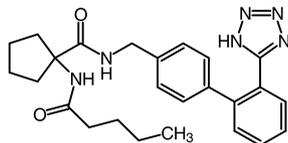
1 ml Perchlorsäure (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) entspricht 42,85 mg C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O.

## Verunreinigungen

*Spezifizierte Verunreinigungen:*

A, B

A.



1-(Pentanoylamino)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]cyclopentan-1-carboxamid

B.



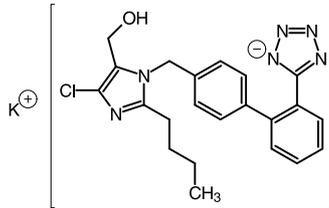
Trinitrid  
(Azid)



10.3/2232

# Losartan-Kalium

## Losartanum kalicum

 $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  $M_r$  461,0

CAS 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*-Nitrosamine als mögliche Kanzerogene für den Menschen eingestuft werden, sollte ihr Vorhandensein in Losartan-Kalium so weit wie möglich vermieden oder begrenzt werden. Aus diesem Grund wird von den Herstellern von Losartan-Kalium für Menschen erwartet, dass sie eine Risikobeurteilung der *N*-Nitrosaminbildung und -kontamination in Bezug auf den verwendeten Herstellungsprozess durchführen. Wenn diese Beurteilung ein potenzielles Risiko identifiziert, sollte der Herstellungsprozess geändert werden, um die Kontamination zu minimieren, und eine Kontrollstrategie implementiert werden, um *N*-Nitrosaminverunreinigungen in Losartan-Kalium zu detektieren und zu kontrollieren. Die Allgemeine Methode „2.5.42 *N*-Nitrosamine in Wirkstoffen“ ist zur Unterstützung der Hersteller verfügbar.

### 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:  $l = 0,25 \text{ m}$ ,  $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: nachsilanisieretes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5  $\mu\text{m}$ )
- 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<sup>-1</sup>

**Detektion:** Spektrometer bei 220 nm

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

**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 nicht größer 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

## Gehaltsbestimmung

0,200 g Substanz werden in 75 ml wasserfreier Essigsäure R gelöst, 10 min lang im Ultraschallbad behandelt und mit Perchlorsäure (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmt.

1 ml Perchlorsäure (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) entspricht 23,05 mg C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O.

## Lagerung

Dicht verschlossen

## Verunreinigungen

### Spezifizierte Verunreinigungen:

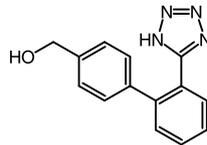
D, J, K, L, M

### Andere bestimmbare Verunreinigungen

(Die folgenden Substanzen werden, falls in einer bestimmten Menge vorhanden, durch eine oder mehrere Prüfmethoden 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“):

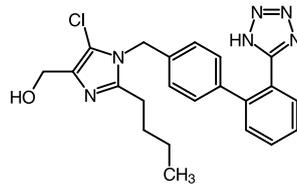
B, C, E, F, G, H, I

B.



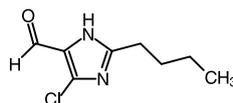
[2'-(1*H*-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methanol

C.



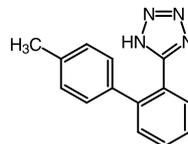
[2-Butyl-5-chlor-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-4-yl]methanol

D.



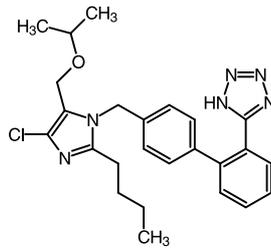
2-Butyl-4-chlor-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd

E.



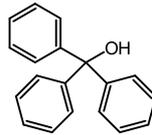
5-(4'-Methylbiphenyl-2-yl)-1*H*-tetrazol

F.



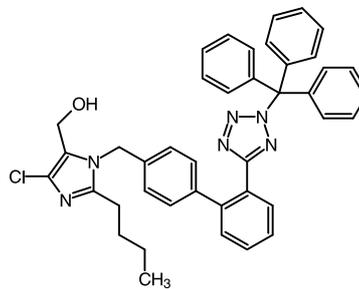
5-[4'-[[2-Butyl-4-chlor-5-[(1-methylethyl)oxy]methyl]-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]-1*H*-tetrazol

G.



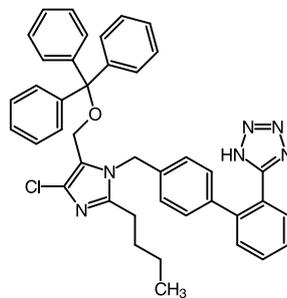
Triphenylmethanol

H.



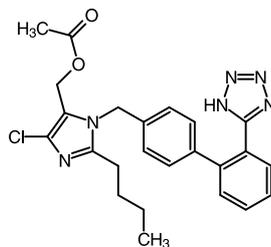
[2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-[2-(triphenylmethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methanol

I.



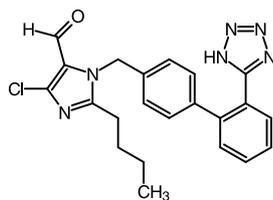
5-[4'-[[2-Butyl-4-chlor-5-[(triphenylmethyl)oxy]methyl]-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]-1*H*-tetrazol

J.



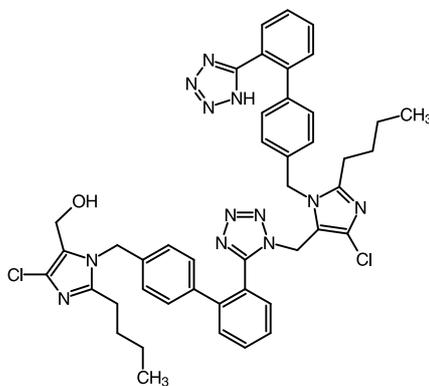
[[2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methyl]acetat

K.



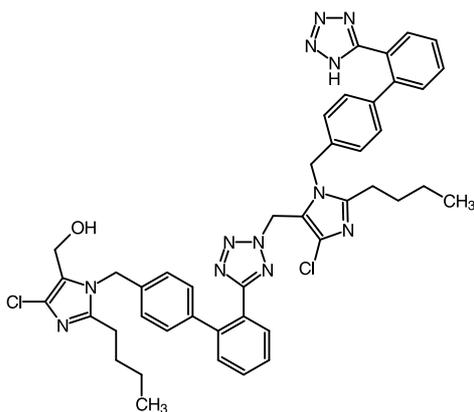
2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd

L.



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

M.



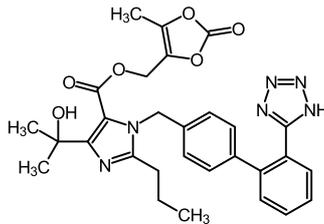
[2-Butyl-1-[[2'-(2-[[2-butyl-4-chlor-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]-methyl]-2*H*-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-chlor-1*H*-imidazol-5-yl]methanol



10.3/2600

# Olmesartanmedoxomil

## Olmesartanum medoxomilum

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>M<sub>r</sub> 558,6

CAS Nr. 144689-63-4

### Definition

(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carboxylat]

*Gehalt:* 97,5 bis 102,0 Prozent (wasserfreie Substanz)

### Herstellung

Da *N*-Nitrosamine als mögliche Kanzerogene für den Menschen eingestuft werden, sollte ihr Vorhandensein in Olmesartanmedoxomil so weit wie möglich vermieden oder begrenzt werden. Aus diesem Grund wird von den Herstellern von Olmesartanmedoxomil für Menschen erwartet, dass sie eine Risikobeurteilung der *N*-Nitrosaminbildung und -kontamination in Bezug auf den verwendeten Herstellungsprozess durchführen. Wenn diese Beurteilung ein potenzielles Risiko identifiziert, sollte der Herstellungsprozess geändert werden, um die Kontamination zu minimieren, und eine Kontrollstrategie implementiert werden, um *N*-Nitrosamin-Verunreinigungen in Olmesartanmedoxomil zu detektieren und zu kontrollieren. Die Allgemeine Methode „2.5.42 *N*-Nitrosamine in Wirkstoffen“ ist zur Unterstützung der Hersteller verfügbar.

### Eigenschaften

*Aussehen:* weißes bis fast weißes, kristallines Pulver

*Löslichkeit:* praktisch unlöslich in Wasser, schwer löslich in Ethanol 96 %, praktisch unlöslich in Heptan

## Prüfung auf Identität

IR-Spektroskopie (2.2.24)

Vergleich: Olmesartanmedoxomil CRS

## Prüfung auf Reinheit

**Verwandte Substanzen:** Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Untersuchungslösung a:* 25 mg Substanz werden in Acetonitril R zu 25,0 ml gelöst.

*Untersuchungslösung b:* 25,0 mg Substanz werden in Acetonitril R zu 50,0 ml gelöst.

*Referenzlösung a:* 5 mg Olmesartanmedoxomil zur Eignungsprüfung CRS (mit den Verunreinigungen A, B und C) werden in Acetonitril R zu 5 ml gelöst.

*Referenzlösung b:* 1,0 ml Untersuchungslösung a wird mit Acetonitril R zu 50,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit Acetonitril R zu 10,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung c:* 25,0 mg Olmesartanmedoxomil CRS werden in Acetonitril R zu 50,0 ml gelöst.

*Säule*

- Größe:  $l = 0,10 \text{ m}$ ,  $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: nachsilanisiertes, octylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R ( $3,5 \mu\text{m}$ )
- Temperatur:  $40 \text{ }^\circ\text{C}$

*Mobile Phase*

- Mobile Phase A: 20 Volumteile Acetonitril R und 80 Volumteile einer Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat R ( $2,04 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), die zuvor mit einer Lösung von Phosphorsäure 85 % R ( $1,73 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ) auf einen pH-Wert von 3,4 eingestellt wurde, werden gemischt.
- Mobile Phase B: 20 Volumteile einer Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat R ( $2,04 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), die zuvor in einer Lösung von Phosphorsäure 85 % R ( $1,73 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ) auf einen pH-Wert von 3,4 eingestellt wurde, und 80 Volumteile Acetonitril R werden gemischt.

Zeit (min)	Mobile Phase A (% V/V)	Mobile Phase B (% V/V)
0–10	75	25
10–35	75 → 0	25 → 100
35–45	0	100

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

*Detektion:* Spektrometer bei 250 nm

*Einspritzen:* 10  $\mu\text{l}$ ; Untersuchungslösung a, Referenzlösungen a und b

*Identifizierung von Verunreinigungen:* Zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen A, B und C werden das mitgelieferte Chromatogramm von Olmesartanmedoxomil zur Eignungsprüfung CRS und das mit der Referenzlösung a erhaltene Chromatogramm verwendet.

*Relative Retention* (bezogen auf Olmesartanmedoxomil,  $t_R$  etwa 10 min)

- Verunreinigung A: etwa 0,2
- Verunreinigung B: etwa 0,7
- Verunreinigung C: etwa 1,5

*Eignungsprüfung*: Referenzlösung a

- Auflösung: mindestens 3,5 zwischen den Peaks von Verunreinigung B und Olmesartanmedoxomil

*Grenzwerte*

- Verunreinigung A: nicht größer als das 2fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,4 Prozent)
- Verunreinigung C: nicht größer als das 1,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,3 Prozent)
- Nicht spezifizierte Verunreinigungen: jeweils nicht größer als das 0,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,10 Prozent)
- Summe aller Verunreinigungen: nicht größer als das 3,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,7 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche nicht größer ist als das 0,25fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,05 Prozent)

**Aceton**: Head-Space-Gaschromatographie (2.2.28) mit Hilfe der Methode „Kalibrierkurve“

*Interner-Standard-Lösung*: 1,0 ml 1-Butanol R wird mit Dimethylsulfoxid R zu 100,0 ml verdünnt.

*Untersuchungslösung*: 0,250 g Substanz werden in Dimethylsulfoxid R gelöst. Die Lösung wird nach Zusatz von 2,0 ml Interner-Standard-Lösung mit Dimethylsulfoxid R zu 10,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung*: 0,50 ml Aceton R werden mit Dimethylsulfoxid R zu 200,0 ml verdünnt. 15,0 ml Lösung werden mit Dimethylsulfoxid R zu 100,0 ml verdünnt. 25,0 ml dieser Lösung werden nach Zusatz von 10,0 ml Interner-Standard-Lösung mit Dimethylsulfoxid R zu 50,0 ml verdünnt.

*Säule*

- Material: Quarzglas
- Größe:  $l = 30$  m,  $\varnothing = 0,53$  mm
- Stationäre Phase: Macroglol 20 000 R (Filmdicke 1  $\mu$ m)

*Trägergas*: Stickstoff zur Chromatographie R oder Helium zur Chromatographie R

*Durchflussrate*: 4,0 ml · min<sup>-1</sup>

*Splitverhältnis*: 1:5

*Statische-Head-Space-Bedingungen, die angewendet werden können*

- Äquilibrierungstemperatur: 80 °C
- Äquilibrierungszeit: 30 min

<i>Temperatur</i>		
	<b>Zeit (min)</b>	<b>Temperatur (°C)</b>
Säule	5	50
	5 – 18	50 → 180
	18 – 23	180
Probeneinlass		200
Detektor		200

*Detektion:* Flammenionisation

*Einspritzen:* 1 ml

Der Gehalt an Aceton wird unter Verwendung der relativen Dichte von 0,79 bei 20 °C berechnet.

*Grenzwert*

– Aceton: höchstens 0,6 Prozent

**Wasser (2.5.32):** höchstens 0,5 Prozent, mit 0,500 g Substanz bestimmt

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

## Gehaltsbestimmung

Flüssigchromatographie (2.2.29) wie unter „Verwandte Substanzen“ beschrieben, mit folgenden Änderungen:

*Mobile Phase:* mobile Phase B, mobile Phase A (25:75 V/V)

*Einspritzen:* Untersuchungslösung b, Referenzlösung c

*Retentionszeit*

– Olmesartanmedoxomil: etwa 10 min

*Chromatographiedauer:* 1,5fache Retentionszeit von Olmesartanmedoxomil

Der Prozentgehalt an  $C_{29}H_{30}N_6O_6$  wird unter Berücksichtigung des für Olmesartanmedoxomil CRS angegebenen Gehalts berechnet.

## Verunreinigungen

*Spezifizierte Verunreinigungen:*

A, C

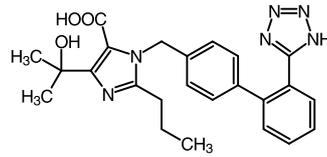
*Andere bestimmbare Verunreinigungen*

(Die folgenden Substanzen werden, falls in einer bestimmten Menge vorhanden, durch eine oder mehrere Prüfmethoden 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 Ver-

unreinigungen in Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“):

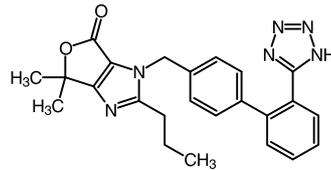
B, D

A.



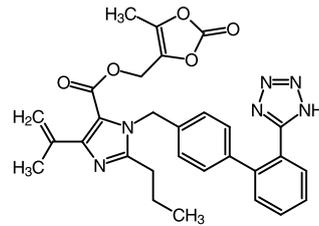
4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-carbonsäure  
(Olmesartan)

B.



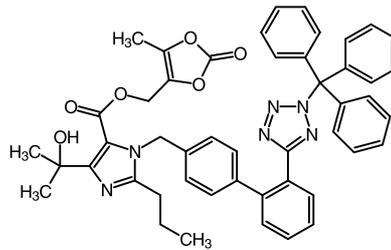
6,6-Dimethyl-2-propyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3,6-dihydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-4-on

C.



(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl[4-(1-methylethenyl)-2-propyl-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-carboxylat]

D.



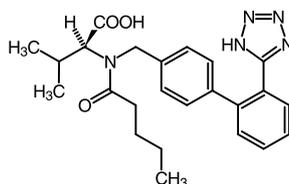
(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(2-triphenylmethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-carboxylat]



10.3/2423

# Valsartan

## Valsartanum

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> 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*-Nitrosamine als mögliche Kanzerogene für den Menschen eingestuft werden, sollte ihr Vorhandensein in Valsartan so weit wie möglich vermieden oder begrenzt werden. Aus diesem Grund wird von den Herstellern von Valsartan für Menschen erwartet, dass sie eine Risikobeurteilung der *N*-Nitrosaminbildung und -kontamination in Bezug auf den verwendeten Herstellungsprozess durchführen. Wenn diese Beurteilung ein potenzielles Risiko identifiziert, sollte der Herstellungsprozess geändert werden, um die Kontamination zu minimieren, und eine Kontrollstrategie implementiert werden, um *N*-Nitrosamin-Verunreinigungen in Valsartan zu detektieren und zu kontrollieren. Die Allgemeine Methode „2.5.42 *N*-Nitrosamine in Wirkstoffen“ ist zur Unterstützung der Hersteller verfügbar.

### 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  $\mu$ m)

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

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

*Detektion:* Spektrometer bei 230 nm

*Einspritzen:* 10  $\mu$ 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:  $l = 0,125$  m,  $\varnothing = 3,0$  mm
- Stationäre Phase: nachsilanisiertes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5  $\mu$ m)

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

*Durchflussrate:* 0,4 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrometer bei 225 nm

*Einspritzen:* 10  $\mu$ 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 nicht größer 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

---

## Gehaltsbestimmung

0,170 g Substanz werden in 70 ml 2-Propanol R gelöst und mit 2-propanolischer Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung (0,1 mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>) 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:*

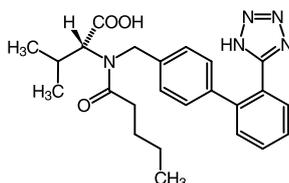
A, C

*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“):

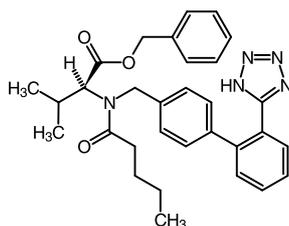
B

A.



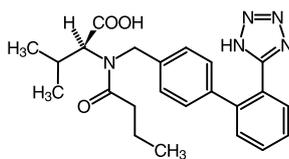
(2R)-3-Methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]butansäure

B.



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

C.



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