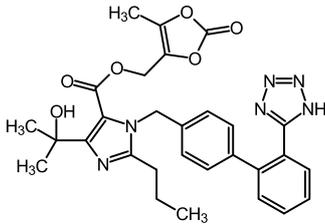




10.0/2600

Olmesartanmedoxomil

Olmesartanum medoxomilum

C₂₉H₃₀N₆O₆M_r 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*-Nitrosodimethylamin (NDMA) und *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA) als mögliche Kanzerogene für den Menschen eingestuft werden, müssen Hersteller für ihre Herstellungsverfahren sicherstellen, dass diese Verunreinigungen nicht entstehen und geeignete Kontrollstrategien entwickeln. Um den Herstellern zu ermöglichen, die notwendigen Änderungen ihrer Herstellungsverfahren durchzuführen, verständigten sich die zuständigen Behörden auf eine Übergangsfrist und auf strenge vorläufige Grenzwerte für den Gehalt dieser Verunreinigungen, die in den Abschnitt „Prüfung auf Reinheit“ aufgenommen wurden.

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, kristallines 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: $l = 0,10$ m, $\varnothing = 4,6$ mm
- Stationäre Phase: nachsilanisierendes, octylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (3,5 μ m)
- Temperatur: 40 °C

Mobile Phase

- Mobile Phase A: 20 Volumteile Acetonitril *R* und 80 Volumteile einer Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat *R* (2,04 g · l⁻¹), die zuvor mit einer Lösung von Phosphorsäure 85 % *R* (1,73 g · 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 g · l⁻¹), die zuvor in einer Lösung von Phosphorsäure 85 % *R* (1,73 g · 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 ml · min⁻¹

Detektion: Spektrometer bei 250 nm

Einspritzen: 10 μ 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 kleiner 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: $l = 30 \text{ m}$, $\varnothing = 0,53 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: Macrogol 20 000 *R* (Filmdicke $1 \mu\text{m}$)

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

Durchflussrate: $4,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Splitverhältnis: 1:5

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

- Äquilibrierungstemperatur: $80 \text{ }^\circ\text{C}$
- Äquilibrierungszeit: 30 min

Temperatur

	Zeit (min)	Temperatur ($^\circ\text{C}$)
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 $20 \text{ }^\circ\text{C}$ 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

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 2,400 ppm
- *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA): höchstens 0,663 ppm

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 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6$ wird unter Berücksichtigung des für Olmesartanmedoxomil *CRS* angegebenen Gehalts berechnet.

Verunreinigungen

Spezifizierte Verunreinigungen:

A, C

Andere bestimmbare Verunreinigungen

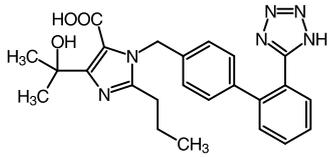
(Die folgenden Substanzen werden, falls in einer bestimmten Menge vorhanden, durch eine oder mehrere Prüfmethode in der Monographie erfasst. Sie werden begrenzt durch das allgemeine Akzeptanzkriterium für weitere Verunreinigungen/nicht spezifizierte Verunreinigungen und/oder durch die Anforderungen der 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 Ver-

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

unreinigungen in Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“):

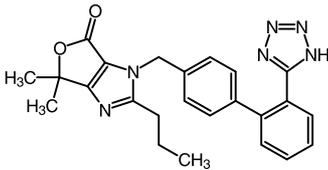
B, D

A.



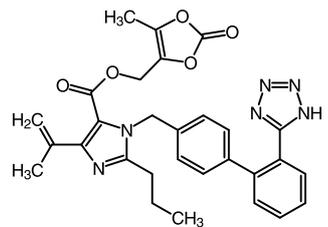
4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-carbonsäure
(Olmesartan)

B.



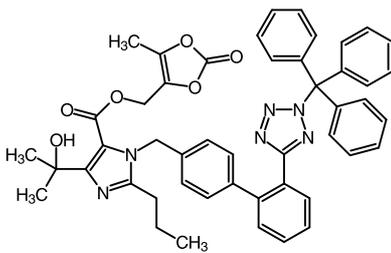
6,6-Dimethyl-2-propyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3,6-dihydro-4*H*-furo[3,4-*d*]-imidazol-4-on

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