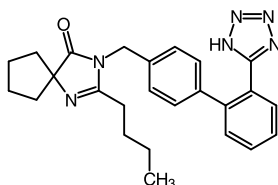




10.0/2465

Irbesartan

Irbesartanum

C₂₅H₂₈N₆OM_r 428,5

CAS Nr. 138402-11-6

Definition

2-Butyl-1-3-[[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*-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, 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 B₇ (2.2.2, Methode II).

0,50 g Substanz werden in einer Mischung von 1 Volumteil einer Lösung von Natriumhydroxid *R* (2 mol · l⁻¹) 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, Ø = 4 mm
- Stationäre Phase: stark basischer Anionenaustauscher zur Chromatographie *R* (8,5 µm)

Säule

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

Mobile Phase: Lösung von Natriumhydroxid *R* (4,2 g · l⁻¹) in kohlendioxidfreiem Wasser *R*

Durchflussrate: 1,0 ml · min⁻¹

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⁻¹)
 - Durchflussrate: 10 ml · min⁻¹
 - 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 Mehrwegeventil 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: nachsilanisieretes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (5 μ m)

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

Durchflussrate: 1,0 ml \cdot min⁻¹

Detektion: Spektrometer bei 220 nm

Einspritzen: 10 μ 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 kleiner 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

Nitrosamine: Die Prüfung ist mit einer geeigneten Methode durchzuführen.

Die zu prüfende Substanz enthält kein NDMA oder NDEA in Mengen oberhalb der nachstehend angegebenen Grenzwerte; beide Verunreinigungen zusammen dürfen nicht vorhanden sein (keine Angabe von Grenzwerten):

- *N*-Nitrosodimethylamin (NDMA): höchstens 0,320 ppm
- *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA): höchstens 0,088 ppm

Gehaltsbestimmung

0,300 g Substanz werden in 50 ml wasserfreier Essigsäure *R* gelöst und mit Perchlorsäure (0,1 mol \cdot l⁻¹) titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmt.

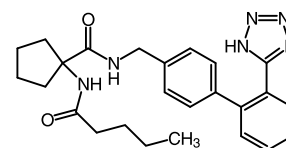
1 ml Perchlorsäure (0,1 mol \cdot l⁻¹) entspricht 42,85 mg C₂₅H₂₈N₆O.

Verunreinigungen

Spezifizierte Verunreinigungen:

A, B

A.



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

B.



Trinitrid
(Azid)

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