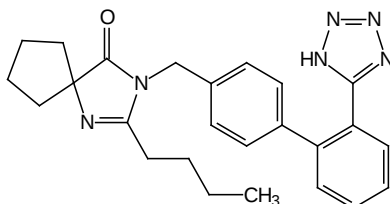


IRBESARTANUM

RZ¹:2465

Irbesartan



C₂₅H₂₈N₆O

M_r 428,54

CAS 138402-11-6

DEFINICE

Je to 2-butyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on.

Obsah. 99,0 % až 101,0 % sloučeniny C₂₅H₂₈N₆O (bezvodá látka).

VÝROBA

Jelikož *N*-nitrosaminy jsou klasifikovány jako možné lidské karcinogeny, jejich přítomnost v irbesartanu by měla být vyloučena nebo limitována, jak jen je to možné. Z tohoto důvodu se od výrobců irbesartanu určeného pro humánní použití očekává, že provedou posouzení rizik vzniku *N*-nitrosaminů a kontaminace během výrobního procesu; jestliže se při posouzení objeví možné riziko, výrobní postup by měl být upraven tak, aby se kontaminace co nejvíce minimalizovala a měla by být zavedena kontrolní strategie pro detekování a kontrolu *N*-nitrosaminových nečistot v irbesartanu. Pro usnadnění je výrobcům k dispozici obecná stat' 2.5.42 *N*-nitrosaminy v léčivých látkách.

VLASTNOSTI

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek.

Rozpustnost. Prakticky nerozpustný ve vodě, mírně rozpustný v methanolu, těžce rozpustný v dichlormethanu.

Je polymorfní (5.9).

¹ Text byl zezávněn Výborem veřejného zdraví Rady Evropy v souladu s Úmluvou pro vypracování Evropského lékopisu rozhodnutím AP-CPH (21) 2, s platností od 1. 4. 2021.

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI

Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

Porovnání. S irbesartanem CRL.

Pokud se spektra získaná v pevném stavu liší, rozpustí se odděleně zkoušená látka i referenční látka v *methanolu R*, odpaří se do sucha při 60 °C a se zbytky se zaznamenají nová spektra.

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

Vzhled roztoku. 0,50 g se rozpustí ve směsi objemových dílů *hydroxidu sodného 2 mol/l RS* a *methanolu R2* (1 + 9) a zředí se jí na 10 ml. Roztok je čirý (2.2.1) a není zbarven intenzivněji než porovnávací barevný roztok H_7 (2.2.2, *Metoda II*).

Nečistota B. Kapalinová chromatografie (2.2.29). *Roztoky se připraví těsně před použitím.*

Zkoušený roztok. 0,100 g se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 5,0 ml.

Porovnávací roztok. 25,0 mg *azidu sodného R* (sodná sůl nečistoty B) se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 100,0 ml. 0,25 ml tohoto roztoku se zředí mobilní fází na 200,0 ml.

Předkolona (použije se, aby se předešlo přesycení kolony irbesartanem):

- *rozměry:* délka 0,05 m, vnitřní průměr 4 mm;
- *stacionární fáze:* *anex pro chromatografii silně zásaditý R* (8,5 µm).

Kolona:

- *rozměry:* délka 0,25 m, vnitřní průměr 4 mm;
- *stacionární fáze:* *anex pro chromatografii silně zásaditý R* (8,5 µm).

Mobilní fáze. Roztok *hydroxidu sodného R* (4,2 g/l) ve *vodě prosté oxidu uhličitého R*.

Průtoková rychlost. 1,0 ml/min.

Detekce. Vodivostní detektor s citlivostí 3 µS; použije se autoregenerační aniontový supresor.

Neutralizace eluentu; chemická nebo elektrochemická:

- *chemická:* kontinuální protiproudá cirkulace v neutralizační mikromembráně provedená před detekcí:
 - *neutralizační rozpouštědlo:* *kyselina sírová 0,025 mol/l RS*;
 - *průtoková rychlost:* 10 ml/min;
 - *tlak:* asi 100 kPa;
- *elektrochemická:* např. 300 mA.

Nástřik. 200 µl; po každém nástřiku zkoušeného roztoku se předkolona 10 min promývá směsí objemových dílů mobilní fáze a *methanolu R* (40 + 60); je-li třeba, ustaví se rovnováha za

počátečních podmínek; aby nebylo nutné předkolonu odpojovat, spojí se s kolonou pomocí přepínacího ventilu.

Doba záznamu. 25 min.

Retenční čas. Nečistota B asi 14 min.

Test způsobilosti, porovnávací roztok:

– *poměr signálu k šumu:* nejméně 10 pro pík nečistoty B.

Limit:

– *nečistota B:* nejvýše plocha odpovídajícího píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (10 µg/g).

Příbuzné látky. Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Tlumivý roztok o pH 3,2. Smíchá se 5,5 ml *kyseliny fosforečné R* s 950 ml *vody pro chromatografii R* a pH se upraví *triethylaminem R* na hodnotu 3,2.

Zkoušený roztok. 50 mg se rozpustí v *methanolu R2* a zředí se jím na 50,0 ml.

Porovnávací roztok (a). 1,0 ml zkoušeného roztoku se zředí *methanolem R2* na 100,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí *methanolem R2* na 10,0 ml.

Porovnávací roztok (b). 5 mg zkoušené látky a 5 mg *irbesartanu nečistoty A CRL* se rozpustí v *methanolu R2* a zředí se jím na 10 ml. 1 ml tohoto roztoku se zředí *methanolem R2* na 10 ml.

Kolona:

– *rozměry:* délka 0,25 m, vnitřní průměr 4 mm;

– *stacionární fáze:* *silikagel pro chromatografii oktadecylsilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami R* (5 µm).

Mobilní fáze. Směs objemových dílů *acetonitrilu R1* a *tlumivého roztoku o pH 3,2* (33 + 67).

Průtoková rychlost. 1,0 ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 220 nm.

Nástřik. 10 µl.

Doba záznamu. 1,4násobek retenčního času *irbesartanu*.

Identifikace nečistot. K identifikaci píku nečistoty A se použije chromatogram porovnávacího roztoku (b).

Relativní retence vztažená k *irbesartanu* (retenční čas asi 23 min). Nečistota A asi 0,7.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (b):

– *rozlišení:* nejméně 3,0 mezi píkem nečistoty A a píkem *irbesartanu*.

Limity:

- *nečistota A*: nejvýše 1,5násobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,15 %);
- *nespecifikované nečistoty*: pro každou nečistotu nejvýše plocha hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,10 %);
- *celkový obsah nečistot*: nejvýše dvojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,2 %);
- *limit zanedbatelnosti*: polovina plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,05 %).

Voda, semimikrostanovení (2.5.12). Nejvýše 0,5 %; stanoví se s 1,00 g zkoušené látky.

Síranový popel (2.4.14). Nejvýše 0,1 %; stanoví se s 1,00 g zkoušené látky.

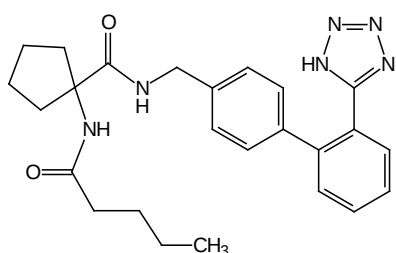
STANOVENÍ OBSAHU

0,300 g se rozpustí v 50 ml *kyseliny octové bezvodé R* a titruje se *kyselinou chloristou 0,1 mol/l VS* za potenciometrické indikace bodu ekvivalence (2.2.20).

1 ml *kyseliny chloristé 0,1 mol/l VS* odpovídá 42,85 mg $C_{25}H_{28}N_6O$.

NEČISTOTY

Specifikované nečistoty: A a B.



A. 1-(pentanamido)-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}cyklopentan-1-karboxamid,



B. azid.