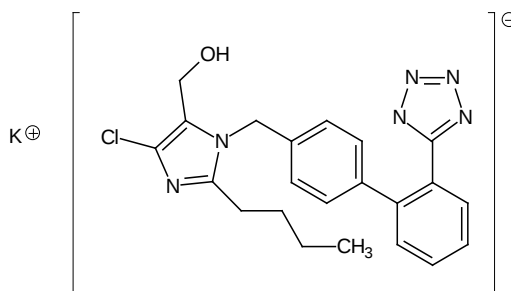


LOSARTANUM KALICUM

RZ¹:2232

Losartan draselná sůl



C₂₂H₂₂ClKN₆O

M_r 461,01

CAS 124750-99-8

DEFINICE

Je to kalium-5-(4'-{[2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl}bifenyl-2-yl)-1*H*-tetrazol-1-id.

Obsah. 98,5 % až 101,5 % sloučeniny C₂₂H₂₂ClKN₆O (vysušená látka).

VÝROBA

Jelikož *N*-nitrosaminy jsou klasifikovány jako možné lidské karcinogeny, jejich přítomnost v losartanu draselné soli by měla být vyloučena nebo limitována, jak jen je to možné. Z tohoto důvodu se od výrobců losartanu draselné soli 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 losartanu draselné soli. Pro usnadnění je výrobcům k dispozici obecná stať 2.5.42 *N*-nitrosaminy v léčivých látkách.

VLASTNOSTI

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, hygroskopický.

Rozpustnost. Snadno rozpustný ve vodě a v methanolu, těžce rozpustný v acetonitrilu.

Je polymorfní (5.9).

¹ Text byl zezávacněn 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

A. Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

Porovnání. S losartanem draselnou solí CRL.

Pokud se spektra získaná v pevném stavu liší, rozpustí se odděleně zkoušená látka a referenční látka v *methanolu R*, roztoky se odpaří do sucha a se získanými zbytky se zaznamenají nová spektra.

B. 25 mg se rozpustí ve 3 ml vody R; tento roztok vyhovuje zkoušce (a) na draslík (2.3.1).

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

Příbuzné látky. Kapalinová chromatografie (2.2.29). *Roztoky se připraví těsně před použitím.*

Zkoušený roztok. 30,0 mg se rozpustí v *methanolu R* a zředí se jím na 100,0 ml.

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

1,0 ml tohoto roztoku se zředí *methanolem R* na 10,0 ml.

Porovnávací roztok (b). 6 mg *trifenylnmethanolu R* (nečistota G) se rozpustí ve 100 ml *methanolu R*. 1 ml tohoto roztoku se zředí *methanolem R* na 100 ml. V 1 ml tohoto roztoku se rozpustí obsah lahvičky *losartanu pro test způsobilosti CRL* (obsahuje nečistoty J, K, L a M) a na 5 min se nechá působit ultrazvuk.

Porovnávací roztok (c). 3,0 mg *losartanu nečistoty D CRL* se rozpustí v *methanolu R* a zředí se jím na 100,0 ml. 1,5 ml tohoto roztoku se zředí *methanolem R* na 100,0 ml.

Kolona:

- *rozměry:* délka 0,25 m, vnitřní průměr 4,6 mm;
- *stacionární fáze:* silikagel pro chromatografii oktadecylsilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami R (5 µm);
- *teplota:* 35 °C.

Mobilní fáze:

- *mobilní fáze A:* 1,0 ml *kyseliny fosforečné R* se zředí vodou pro chromatografii R na 1000 ml;
- *mobilní fáze B:* *acetonitril R1*.

Čas (min)	Mobilní fáze A (% V/V)	Mobilní fáze B (% V/V)
0–5	75	25

5–30	75 → 10	25 → 90
30–40	10	90

Průtoková rychlost. 1,3 ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 220 nm.

Nástřik. 10 µl.

Identifikace nečistot. K identifikaci píků nečistot G, J, K, L a M se použije chromatogram dodávaný s *losartanem pro test způsobilosti CRL* a chromatogram porovnávacího roztoku (b); k identifikaci píku nečistoty D se použije chromatogram porovnávacího roztoku (c).

Relativní retence vztažená k losartanu (retenční čas asi 14 min). Nečistota D asi 0,9; nečistota J asi 1,4; nečistota K asi 1,5; nečistota L asi 1,6; nečistota M asi 1,75; nečistota G asi 1,8.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (b):

– *poměr výšky píku k sedlu*: nejméně 2,0, kde H_p je výška píku nečistoty M nad základní linií a H_v je výška nejnižšího bodu křivky oddělující tento pík od píku nečistoty G nad základní linií.

Limity:

- *nečistota D*: nejvýše plocha odpovídajícího píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (c) (0,15 %);
- *nečistoty J, K, L a M*: pro každou nečistotu 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 trojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,3 %);
- *limit zanedbatelnosti*: polovina plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,05 %).

Ztráta sušením (2.2.32). Nejvýše 0,5 %; 1,000 g se suší v sušárně při 105 °C.

STANOVENÍ OBSAHU

0,200 g se rozpustí v 75 ml *kyseliny octové bezvodé R* a na 10 min se nechá působit ultrazvuk. 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 23,05 mg $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

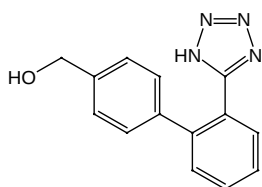
SKLADOVÁNÍ

Ve vzduchotěsných obalech.

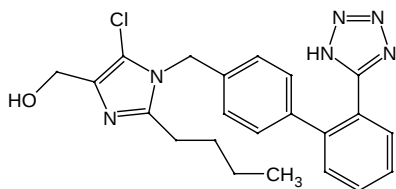
NEČISTOTY

Specifikované nečistoty: D, J, K, L a M.

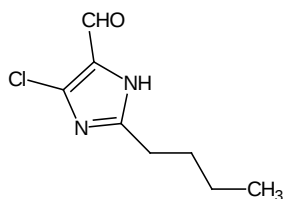
*Jiné detekovatelné nečistoty (následující látky by mohly, pokud jsou přítomny v dostatečném množství, být detekovány některou ze zkoušek uvedených v článku; jsou limitovány obecným kritériem přijatelnosti pro jiné/n especifikované nečistoty a/nebo obecným článkem *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034); k prokázání shody není proto nutné tyto nečistoty identifikovat, viz též 5.10 *Kontrola nečistot v látkách pro farmaceutické použití*): B, C, E, F, G, H a I.*



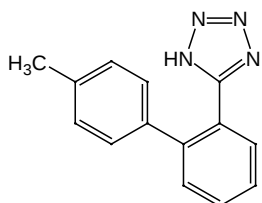
B. [2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methanol,



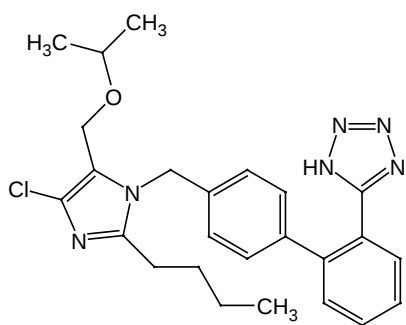
C. (2-butyl-5-chlor-1-{[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1H-imidazol-4-yl)methanol,



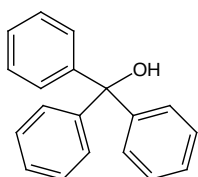
D. 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karbaldehyd,



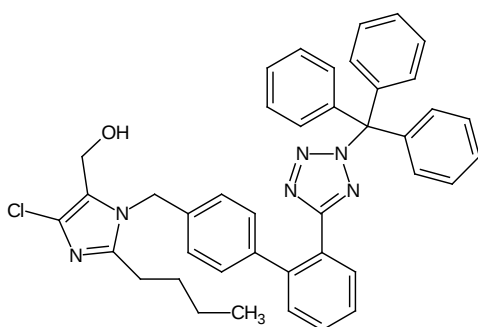
E. 5-(4'-methylbifenyl-2-yl)-1H-tetrazol,



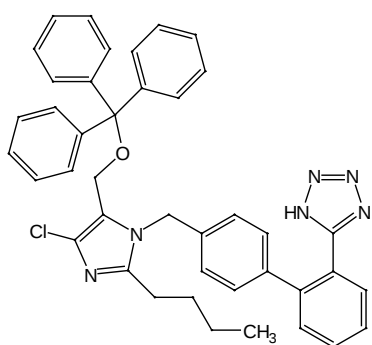
F. 5-(4'-{[2-butyl-4-chlor-5-(isopropoxymethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-yl)-1*H*-tetrazol,



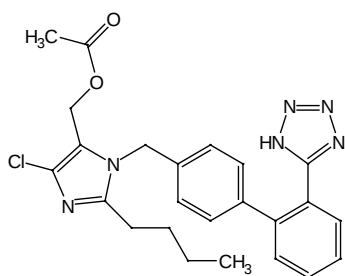
G. trifenylmethanol,



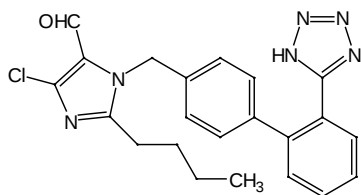
H. (2-butyl-4-chlor-1-{[2'-(2-trityl-2*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazol-5-yl)methanol,



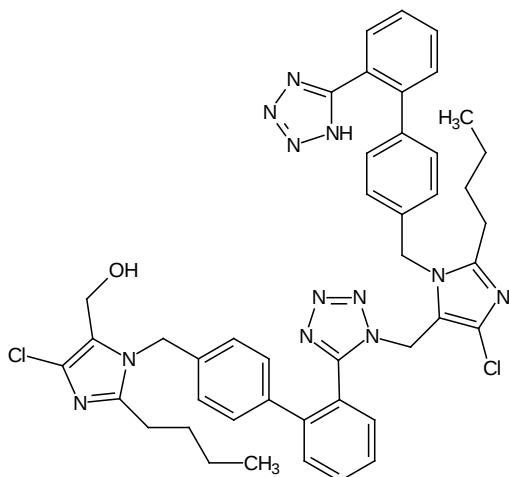
I. 5-[4'-({2-butyl-4-chlor-5-[(trityloxy)methyl]-1*H*-imidazol-1-yl}methyl)biphenyl-2-yl]-1*H*-tetrazol,



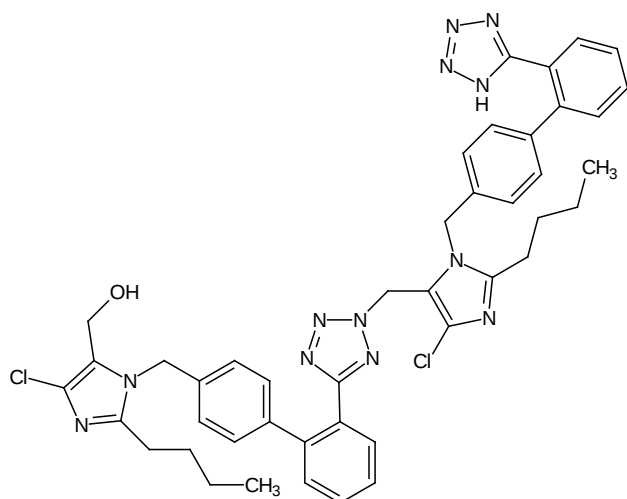
J. (2-butyl-4-chlor-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazol-5-yl)methyl-acetát,



K. 2-butyl-4-chlor-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazol-5-karbaldehyd,



L. {2-butyl-1-[(2'-{1-[(2-butyl-4-chlor-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.