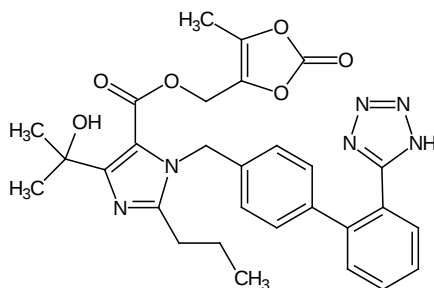


OLMESARTANUM MEDOXOMILUM

RZ¹:2600

Olmesartan-medoxomil



C₂₉H₃₀N₆O₆

M_r 558,59

CAS 144689-63-4

DEFINICE

Je to (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazol-5-karboxylát.

Obsah. 97,5 % až 102,0 % sloučeniny C₂₉H₃₀N₆O₆ (bezvodá látka).

VÝROBA

Jelikož *N*-nitrosaminy jsou klasifikovány jako možné lidské karcinogeny, jejich přítomnost v olmesartan-medoxomilu by měla být vyloučena nebo limitována, jak jen je to možné.

Z tohoto důvodu se od výrobců olmesartan-medoxomilu 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 olmesartan-medoxomilu. Pro usnadnění je výrobcům k dispozici obecná stať 2.5.42 *N*-nitrosaminy v léčivých látkách.

.

VLASTNOSTI

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek.

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.

Rozpustnost. Prakticky nerozpustný ve vodě, těžce rozpustný v ethanolu 96%, prakticky nerozpustný v heptanu.

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI

Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

Porovnání. S *olmesartan-medoxomilem CRL*.

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

Příbuzné látky. Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok (a). 25 mg se rozpustí v *acetonitrilu R* a zředí se jím na 25,0 ml.

Zkoušený roztok (b). 25,0 mg se rozpustí v *acetonitrilu R* a zředí se jím na 50,0 ml.

Porovnávací roztok (a). 5 mg *olmesartan-medoxomilu pro test způsobilosti CRL* (obsahuje nečistoty A, B a C) se rozpustí v *acetonitrilu R* a zředí se jím na 5 ml.

Porovnávací roztok (b). 1,0 ml zkoušeného roztoku (a) se zředí *acetonitrilem R* na 50,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí *acetonitrilem R* na 10,0 ml.

Porovnávací roztok (c). 25,0 mg *olmesartan-medoxomilu CRL* se rozpustí v *acetonitrilu R* a zředí se jím na 50,0 ml.

Kolona:

- *rozměry:* délka 0,10 m, vnitřní průměr 4,6 mm;
- *stacionární fáze:* silikagel pro chromatografii oktylsilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami R (3,5 μm);
- *teplota:* 40 °C.

Mobilní fáze:

- *mobilní fáze A:* směs objemových dílů *acetonitrilu R* a roztoku *dihydrogenfosforečnanu draselného R* (2,04 g/l), jehož pH bylo předem upraveno roztokem *kyseliny fosforečné R* (1,73 g/l) na hodnotu 3,4, (20 + 80);
- *mobilní fáze B:* směs objemových dílů roztoku *dihydrogenfosforečnanu draselného R* (2,04 g/l), jehož pH bylo předem upraveno roztokem *kyseliny fosforečné R* (1,73 g/l) na hodnotu 3,4, a *acetonitrilu R* (20 + 80).

Čas (min)	Mobilní fáze A (% V/V)	Mobilní fáze B (% V/V)
0–10	75	25

10–35	75 → 0	25 → 100
35–45	0	100

Průtoková rychlost. 1,0 ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 250 nm.

Nástřik. 10 µl; zkoušený roztok (a) a porovnávací roztoky (a) a (b).

Identifikace nečistot. K identifikaci píků nečistot A, B a C se použije chromatogram dodávaný s *olmesartan-medoxomilem pro test způsobilosti CRL* a chromatogram porovnávacího roztoku (a).

Relativní retence vztažená k olmesartan-medoxomilu (retenční čas asi 10 min).

Nečistota A asi 0,2; nečistota B asi 0,7; nečistota C asi 1,5.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (a):

– *rozlišení*: nejméně 3,5 mezi píkem nečistoty B a píkem olmesartan-medoxomilu.

Limity:

– *nečistota A*: nejvýše dvojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (b) (0,4 %);

– *nečistota C*: nejvýše 1,5násobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (b) (0,3 %);

– *nespecifikované nečistoty*: pro každou nečistotu nejvýše polovina plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (b) (0,10 %);

– *celkový obsah nečistot*: nejvýše 3,5násobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (b) (0,7 %);

– *limit zanedbatelnosti*: 0,25násobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (b) (0,05 %).

Aceton. Head-space plynová chromatografie (2.2.28), metoda přímé kalibrace.

Roztok vnitřního standardu. 1,0 ml *butan-1-olu R* se zředí *dimethylsulfoxidem R* na 100,0 ml.

Zkoušený roztok. 0,250 g se rozpustí v *dimethylsulfoxidu R*, přidají se 2,0 ml roztoku vnitřního standardu a zředí se *dimethylsulfoxidem R* na 10,0 ml.

Porovnávací roztok. 0,50 ml *acetonu R* se zředí *dimethylsulfoxidem R* na 200,0 ml. 15,0 ml tohoto roztoku se zředí *dimethylsulfoxidem R* na 100,0 ml. Ke 25,0 ml tohoto roztoku se přidá 10,0 ml roztoku vnitřního standardu a zředí se *dimethylsulfoxidem R* na 50,0 ml.

Kolona:

- *materiál:* tavený křemen;
- *rozměry:* délka 30 m, vnitřní průměr 0,53 mm;
- *stacionární fáze:* makrogol 20 000 R (tloušťka filmu 1 µm).

Nosný plyn. Dusík pro chromatografii R nebo helium pro chromatografii R.

Průtoková rychlost. 4,0 ml/min.

Dělicí poměr. 1 : 5.

Mohou se použít statické head-space podmínky:

- *teplota ustavování rovnováhy:* 80 °C;
- *doba ustavování rovnováhy:* 30 min.

Teplota:

	Čas (min)	Teplota (°C)
kolona	5	50
	5–18	50 → 180
	18–23	180
nástríkový prostor		200
detektor		200

Detekce. Plamenoionizační detektor.

Nástrík. 1 ml.

Obsah acetonu se vypočítá za použití jeho relativní hustoty, která má hodnotu 0,79 při 20 °C.

Limit:

- *aceton:* nejvýše 0,6 %.

Voda, mikrostanovení (2.5.32). Nejvýše 0,5 %; stanoví se s 0,500 g zkoušené látky.

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

STANOVENÍ OBSAHU

Kapalinová chromatografie (2.2.29) popsaná ve zkoušce Příbuzné látky (viz Zkoušky na čistotu) s následujícími úpravami.

Mobilní fáze. Směs objemových dílů mobilní fáze B a mobilní fáze A (25 + 75).

Nástřik. Zkoušený roztok (b) a porovnávací roztok (c).

Retenční čas. Olmesartan-medoxomil asi 10 min.

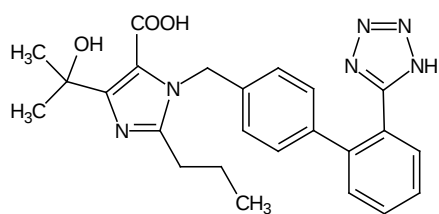
Doba záznamu. 1,5násobek retenčního času olmesartan-medoxomilu.

Obsah $C_{29}H_{30}N_6O_6$ v procentech se vypočítá za použití deklarovaného obsahu *olmesartan-medoxomilu CRL*.

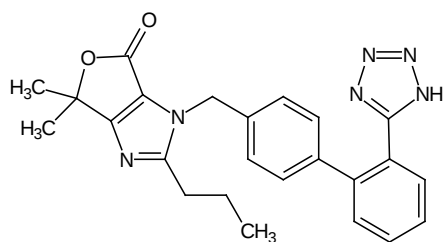
NEČISTOTY

Specifikované nečistoty: A a C.

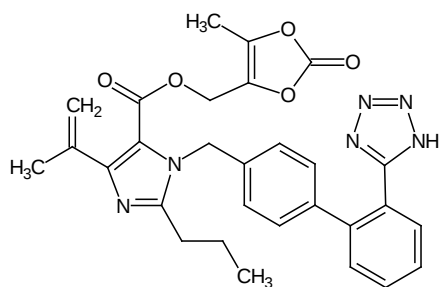
Jiné detekovatelné nečistoty (následující látky by mohly, pokud jsou přítomny v dostatečném množství, být detekovány některou ze zkoušek uvedených v článku; jsou limitovány obecným kritériem přijatelnosti pro jiné/n especifikované nečistoty a/nebo obecným článkem *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034);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



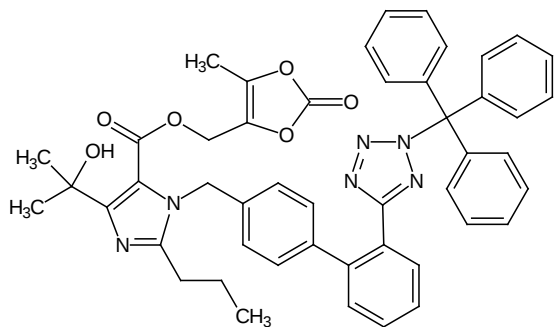
A. kyselina 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazol-5-karboxylová (olmesartan),



B. 6,6-dimethyl-2-propyl-3-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-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-isopropenyl-2-propyl-1-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazol-5-karboxylát,



D. (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{{2'-(2-trityl-2*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazol-5-karboxylát.