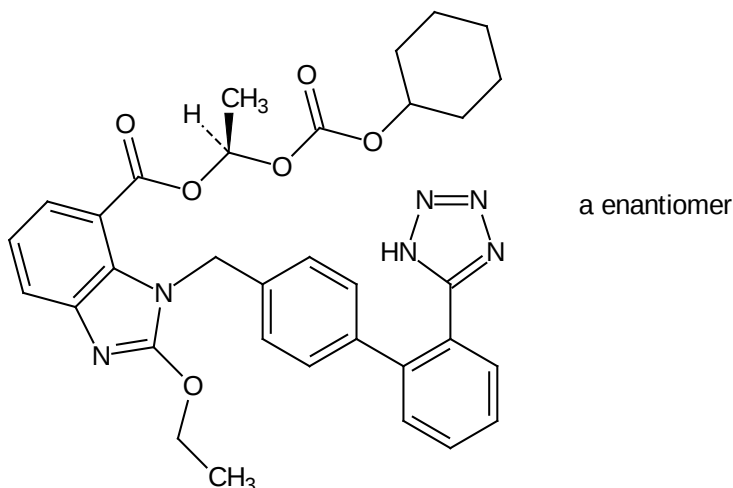


CANDESARTANUM CILEXETILUM

RZ¹:2573

Kandesartan-cilexetil

Synonymum. Candesartanum cilexetili



C₃₃H₃₄N₆O₆

M_r 610,66

CAS 145040-37-5

DEFINICE

Je to [(1*RS*)-1-{[(cyklohexyloxy)karbonyl]oxy}ethyl]-2-ethoxy-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazol-7-karboxylát.

Obsah. 99,0 % až 101,0 % sloučeniny C₃₃H₃₄N₆O₆ (bezvodá látka).

VÝROBA

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

VLASTNOSTI

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.

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý prášek.

Rozpustnost. Prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v dichlormethanu, těžce rozpustný v ethanolu bezvodém.

Je polymorfní (5.9).

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI

Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

Porovnání. S kandesartan-cilexetilem CRL.

Pokud se získaná spektra liší, rozpustí se odděleně zkoušená látka a referenční látka v *ethanolu bezvodém R*, odpaří se do sucha a se zbytky se zaznamenají nová spektra.

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

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

Rozpouštěcí směs. Směs objemových dílů vody *R* a acetonitrilu *R* (40 + 60).

Zkoušený roztok. 20 mg se rozpustí v rozpouštěcí směsi a zředí se jí na 50,0 ml.

Porovnávací roztok (a). 1,0 ml zkoušeného roztoku se zředí rozpouštěcí směsí na 100,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí rozpouštěcí směsí na 10,0 ml.

Porovnávací roztok (b). 5 mg *kandesartan-cilexetilu pro test způsobilosti CRL* (obsahuje nečistoty A, B a F) se rozpustí v rozpouštěcí směsi a zředí se jí na 10 ml.

Porovnávací roztok (c). 2,5 mg *kandesartan-cilexetilu pro identifikaci píků CRL* (obsahuje nečistoty G a H) se rozpustí v rozpouštěcí směsi a zředí se jí na 5 ml.

Kolona:

– *rozměry:* délka 0,15 m, vnitřní průměr 3,9 mm;

– *stacionární fáze:* silikagel pro chromatografii oktadecylsilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami *R* (4 μm).

Mobilní fáze:

– *mobilní fáze A:* směs objemových dílů kyseliny octové ledové *R*, vody pro chromatografii *R* a acetonitrilu *R* (1 + 43 + 57);

– *mobilní fáze B:* směs objemových dílů kyseliny octové ledové *R*, vody pro chromatografii *R* a acetonitrilu *R* (1 + 10 + 90).

Čas (min)	Mobilní fáze A (% V/V)	Mobilní fáze B (% V/V)
0–3	100	0
3–33	100 → 0	0 → 100

33–40	0	100
-------	---	-----

Průtoková rychlost. 0,8 ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 254 nm.

Nástřík. 10 µl.

Identifikace nečistot. K identifikaci píků nečistot A, B a F se použije chromatogram dodávaný s kandesartan-cilexetilem pro test způsobilosti CRL a chromatogram porovnávacího roztoku (b); k identifikaci píků nečistot G a H se použije chromatogram dodávaný s kandesartan-cilexetilem pro identifikaci píků CRL a chromatogram porovnávacího roztoku (c).

Relativní retence vztažená ke kandesartan-cilexetilu (retenční čas asi 11 min). Nečistota G asi 0,2; nečistota A asi 0,4; nečistota B asi 0,5; nečistota F asi 2,0; nečistota H asi 3,5.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (b):

– *rozlišení*: nejméně 4,0 mezi píkem nečistoty A a píkem nečistoty B.

Limity:

- *korekční faktory*: pro výpočet obsahů se plochy píků následujících nečistot vynásobí odpovídajícími korekčními faktory: 0,7 pro nečistoty A a G; 1,6 pro nečistotu H;
- *nečistota B*: nejvýše trojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,3 %);
- *nečistoty F a G*: pro každou nečistotu nejvýše dvojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,2 %);
- *nečistoty A a H*: 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 šestinásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,6 %);
- *limit zanedbatelnosti*: polovina plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,05 %).

Voda, mikrostanovení (2.5.32). Nejvýše 0,3 %, stanoví se s 60,0 mg zkoušené látky.

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

STANOVENÍ OBSAHU

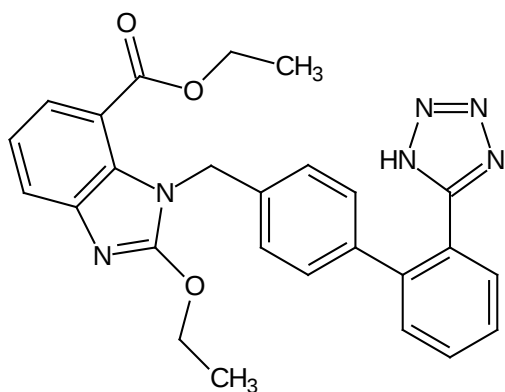
0,500 g se rozpustí v 60 ml *kyseliny octové ledové R* a ihned se titruje *kyselinou chloristou 0,1 mol/l VS* za použití potenciometrické indikace bodu ekvivalence (2.2.20) do prvního inflexního bodu.

1 ml *kyseliny chloristé 0,1 mol/l VS* odpovídá 61,1 mg $C_{33}H_{34}N_6O_6$.

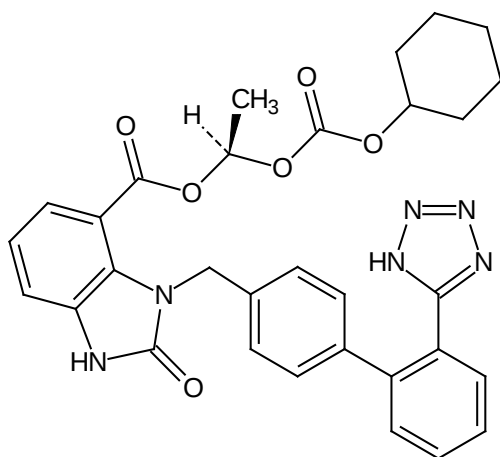
NEČISTOTY

Specifikované nečistoty: A, B, F, G a H.

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/nеспециfikované 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*): C, D, E a I.

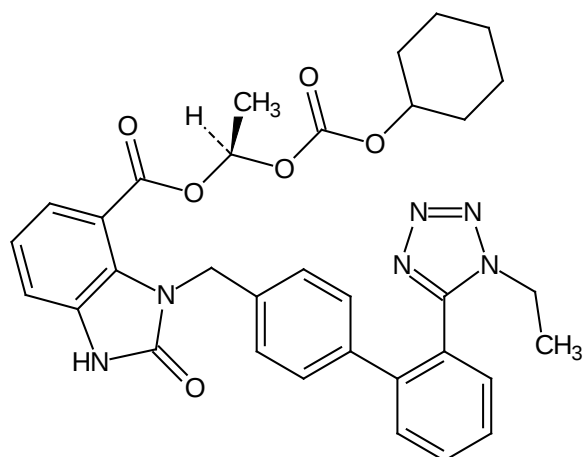


A. ethyl-2-ethoxy-1-([2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1*H*-benzimidazol-7-karboxylát,



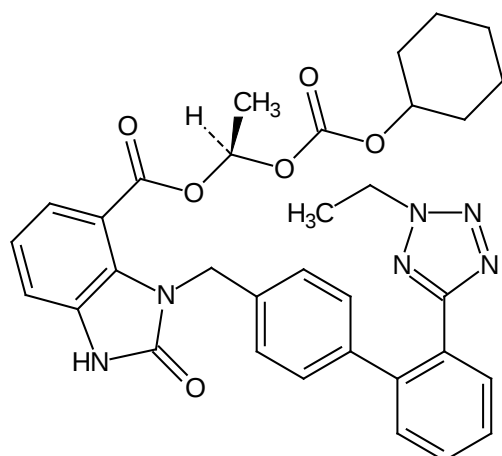
a enantiomer

B. [(1*R*)-1-([(cyklohexyloxy)karbonyl]oxy)ethyl]-2-oxo-3-([2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-karboxylát,



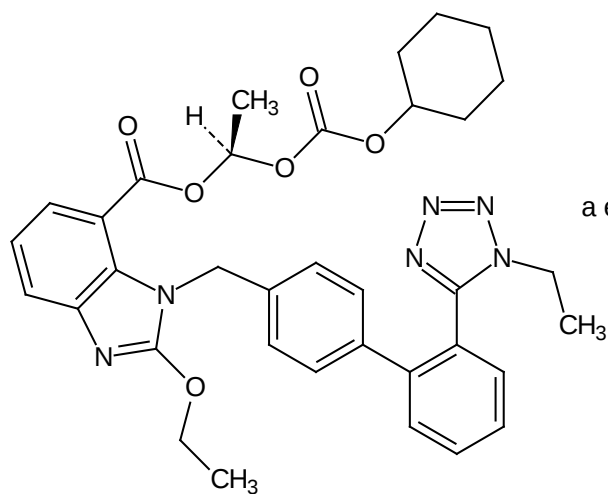
a enantiomer

C. [(1*RS*)-1-{{(cyklohexyloxy)karbonyl}oxy}ethyl]-3-{{[2'-(1-ethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-karboxylát,



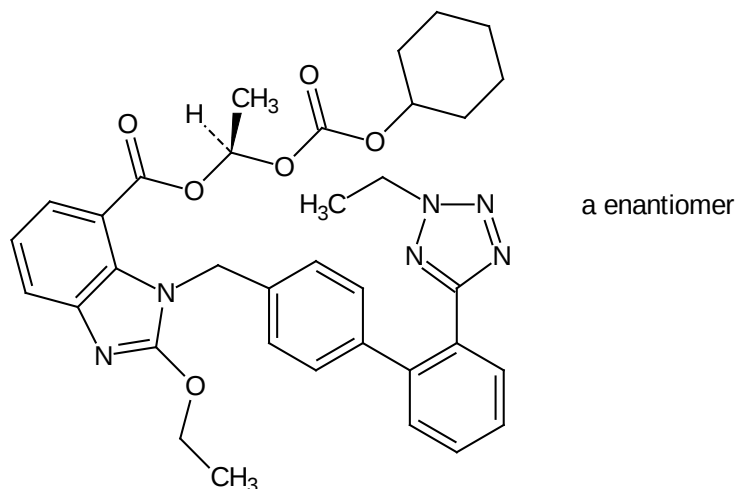
a enantiomer

D. [(1*RS*)-1-{{(cyklohexyloxy)karbonyl}oxy}ethyl]-3-{{[2'-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-karboxylát,

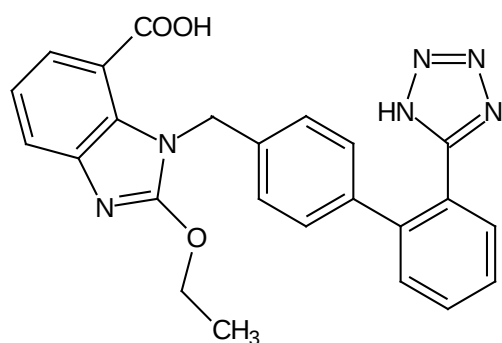


a enantiomer

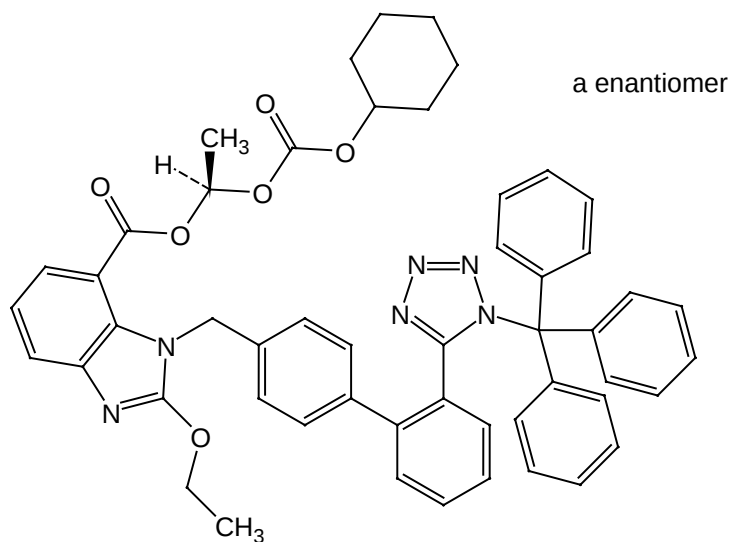
E. [(1*RS*)-1-{{(cyklohexyloxy)karbonyl}oxy}ethyl]-2-ethoxy-1-{{[2'-(1-ethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazol-7-karboxylát,



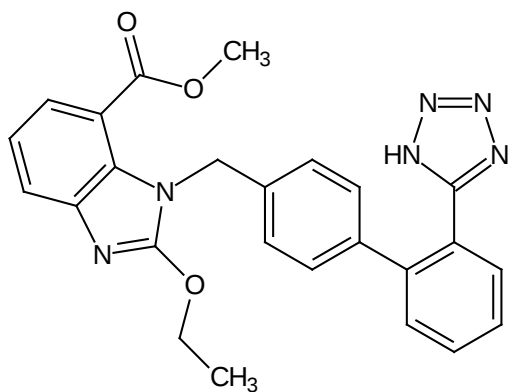
F. [(1*RS*)-1-{{(cyklohexyloxy)karbonyl}oxy}ethyl]-2-ethoxy-1-{{[2'-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazol-7-karboxylát,



G. kyselina 2-ethoxy-1-{{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazol-7-karboxylová (kandesartan),



H. [(1*RS*)-1-[[[(cyklohexyloxy)karbonyl]oxy}ethyl]-2-ethoxy-1-{[2'-(1-trityl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazol-7-karboxylát (*N*-tritylkandesartan),



I. methyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-karboxylát.