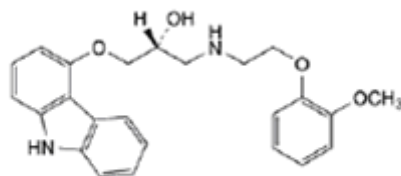


04/2012:1745

CARVEDILOLUM

Karvedilol



és enantiomere

$C_{24}H_{26}N_2O_4$
[72956-09-3]

 M_r 406,5**DEFINÍCIÓ**

(2*RS*)-1-(9*H*-Karbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]propán-2-ol.

Tartalom: 99,0–101,0% (szárított anyagra).

SAJÁTSÁGOK

Küllem: fehér vagy csaknem fehér, kristályos por.

Oldékonyság: vízben gyakorlatilag nem oldódik; diklórmetánban oldódik; etanolban (96%) kevésbé oldódik; híg savakban gyakorlatilag nem oldódik.

Polimorfíára hajlamos (5.9).

AZONOSÍTÁS

Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

Összehasonlítás: CRS karvedilollal.

Amennyiben a kapott spektrumok eltérőek, a vizsgálandó anyagot és a referenciaanyagot külön-külön *R 2-propanol*-ban oldjuk, az oldatokat szárazra párologtatjuk és a maradékokból új spektrumokat veszünk fel.

VIZSGÁLATOK

Rokon vegyületek. Folyadékkromatográfia (2.2.29).

Vizsgálati oldat. 25 mg vizsgálandó anyagot a mozgófázissal 25,0 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (a). A vizsgálati oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 100,0 ml-re hígítjuk. Ezen oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 10,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (b). 5 mg CRS karvedilol-C-szennyezőt a mozgófázis 5,0 ml-ében oldunk, majd az oldatot a mozgófázissal 100,0 ml-re hígítjuk. Az oldat 4,0 ml-ét a mozgófázissal 100,0 ml-re hígítjuk. Ezen oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 10,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (c). 5 mg CRS rendszerazonossági vizsgálatra szánt karvedilolt (amely A- és D-szennyezőt is tartalmaz) a mozgófázissal 50,0 ml-re oldunk.

Oszlop:

- méretei: $l = 0,150$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- állófázis: R kromatográfiás célra szánt, utókezelt, oktilszililezett szilikagél (5 μ m),
- hőmérséklet: 55 °C.

Mozgófázis: 1,77 g R kálium-dihidrogén-foszfátot R vízzel 650 ml-re oldunk; az oldatot R tömény foszforsavval pH 2,0-re állítjuk be, majd 350 ml R acetonitriilt elegyítünk hozzá.

Áramlási sebesség: 1,0 ml/perc.

Detektálás: spektrofotométerrel, 240 nm-en.

Injektálás: 20 μ l.

Kromatografálási idő: a karvedilol retenciós idejének hatszorosa.

Szennyezők azonosítása: az A- és a D-szennyező azonosításához a CRS rendszerazonossági vizsgálatra szánt karvedilolhoz mellékelt kromatogramot és a c) összehasonlító oldat kromatogramját használjuk; a C-szennyező azonosításához a b) összehasonlító oldat kromatogramját használjuk.

Relatív retenciók a karvedilolra (retenciós ideje kb. 4 perc) vonatkoztatva: A-szennyező kb. 0,5; C-szennyező kb. 2,9; B-szennyező kb. 3,8.

Rendszeralkalmasság:

- csúcsfelbontás: legalább 3,5, az A-szennyező és a karvedilol között, a c) összehasonlító oldat kromatogramján.
- jel/zaj viszony: legalább 10, a C-szennyező csúcsára számolva, a b) összehasonlító oldat kromatogramján.

Követelmények:

- korrekciós faktor: az A-szennyező mennyiségének kiszámításához csúcsterületét 2,0-vel szorozzuk,
- A-szennyező: csúcsterülete nem lehet nagyobb, mint az a) összehasonlító oldat kromatogramján a főcsúcs területének kétszerese (0,2%);
- D-szennyező: csúcsterülete nem lehet nagyobb, mint az a) összehasonlító oldat kromatogramján a főcsúcs területének 1,5-szerese (0,15%);
- C-szennyező: csúcsterülete nem lehet nagyobb, mint a b) összehasonlító oldat kromatogramján a megfelelő csúcs területe (0,02%);
- egyedi határértékhez nem kötött (nem-specifikált) szennyezők: csúcsterületük egyenként nem lehet nagyobb, mint az a) összehasonlító oldat kromatogramján a főcsúcs területe (0,10%);
- összes szennyező, a C-szennyező kivételével: csúcsterületük összege nem lehet nagyobb, mint az a) összehasonlító oldat kromatogramján a főcsúcs területének ötszöröse (0,5%);
- elhanyagolási határ: az a) összehasonlító oldat kromatogramján a főcsúcs területének 0,5-szerese (0,05%).

Nehézfémek (2.4.8/H): legfeljebb 10 ppm.

Oldószer: R dimetil-szufoxid.

2,0 g anyagot vizsgálunk. Az összehasonlító oldatot 2 ml *R ólom-mértékoldattal* (10 ppm Pb) készítjük.

Szárítási veszteség (2.2.32): legfeljebb 0,5%. 1,000 g anyagot szárítószekrényben 105 °C-on szárítunk.

Szulfáthamu (2.4.14): legfeljebb 0,1%. 1,0 g anyagot vizsgálunk.

TARTALMI MEGHATÁROZÁS

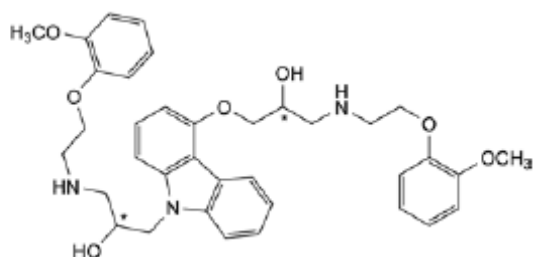
Az anyag 0,350 g-ját 60 ml *R vízmentes ecetsavban* oldjuk. Az oldatot, potenciometriás végpontjelzést alkalmazva (2.2.20), 0,1 M perklórsav-mérőoldattal titráljuk.

1 ml 0,1 M perklórsav-mérőoldattal 40,65 mg C₂₄H₂₆N₂O₄ egyenértékű.

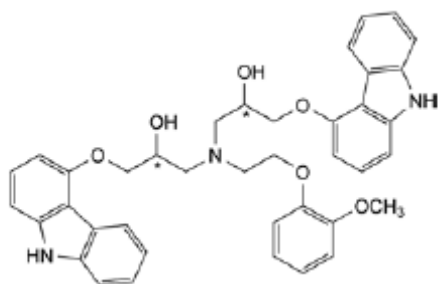
SZENNYEZŐK

Egyedi határértékhez kötött (specifikált) szennyezők: A, C, D.

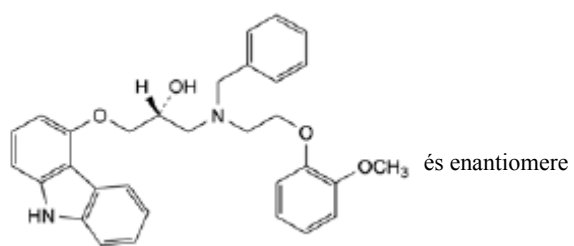
Egyéb kimutatható szennyezők (a következő szennyezők a cikkely valamelyik vizsgálatával kimutathatók, ha bizonyos határon felüli mennyiségben vannak jelen. Határértéküket az egyéb/egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezőkre vonatkozó általános követelmény és/vagy a *Gyógyszeranyagok (2034)* általános cikkely előírásai határozzák meg. Ezért ezeket a szennyezőket nem szükséges a megfelelés bizonyítása céljából azonosítani. (Lásd még a *Gyógyszeranyagok szennyezésvizsgálata (5.10.)* című általános fejezetet): *B.*



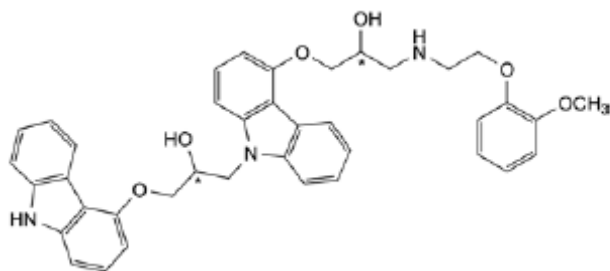
- A. 1-[[9-[2-hidroxi-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]propil]-9H-karbazol-4-il]oxi]-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]propán-2-ol,



- B. 1,1'-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]nitrilo]bis[3-(9H-karbazol-4-iloxi)propán-2-ol],



C. (2*RS*)-1-[benzil-[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]-3-(9*H*-karbazol-4-iloxi)propán-2-ol,



D. 1-(9*H*-karbazol-4-iloxi)-3-[4-[2-hidroxi-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]propoxi]-9*H*-karbazol-9-il]propán-2-ol.