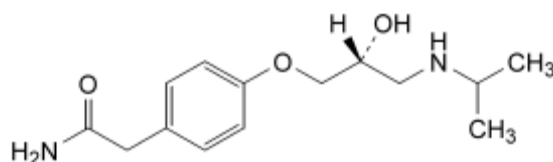


04/2009:0703

ATENOLOLUM

Atenolol



és enantiomerje

 $C_{14}H_{22}N_2O_3$
[29122-68-7] M_r 266,3

DEFINÍCIÓ

2-[4-[(2*RS*)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]fenil]acetamid.*Tartalom:* 99,0–101,0% (szárított anyagra).

SAJÁTSÁGOK

Küllem: fehér vagy csaknem fehér por.*Oldékonyság:* vízben mérsékelten oldódik; vízmentes etanolban oldódik; diklórmétánban kevésbé oldódik.

AZONOSÍTÁS

Első azonosítás: C.*Második azonosítás:* A, B, D.

A. Olvadáspont (2.2.14): 152–155 °C.

B. Ultraibolya és látható spektrofotometria (2.2.25).

Vizsgálati oldat. 0,100 g anyagot *R* metanollal 100 ml-re oldunk. Az oldat 10,0 ml-ét *R* metanollal 100 ml-re hígítjuk.*Spektrumtartomány:* 230–350 nm.*Abszorpciós maximum:* 275 és 282 nm-en.*Abszorbanciaarány:* $A_{275}/A_{282} = 1,15–1,20$.

C. Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

Összehasonlítás: CRS atenolollal.

D. Vékonyréteg-kromatográfia (2.2.27).

Vizsgálati oldat. 10 mg vizsgálandó anyagot 1 ml *R metanol*ban oldunk.

Összehasonlító oldat. 10 mg CRS atenololt 1 ml *R metanol*ban oldunk.

Lemez: *R VRK szilanizált szilikagél F₂₅₄ lemez.*

Kifejlesztőszers: *R1 tömény ammónia-oldat – R metanol (1+99 V/V).*

Felvitel: 10 µl.

Szárítás: levegőn.

Előhívás: 254 nm-es ultraibolya fényben.

Értékelés: a vizsgálati oldat kromatogramjának főfoltja – helyét és méretét tekintve – egyezték meg az összehasonlító oldat kromatogramjának főfoltjával.

VIZSGÁLATOK

S oldat. 0,10 g anyagot *R vízzel* 10 ml-re oldunk.

Az oldat külleme. Az S oldat tiszta legyen (2.2.1). Színe nem lehet erősebb, mint a színárnyalatban hozzá legközelebb álló, 6-os számú szín-mértékoldaté (2.2.2, II. módszer).

Optikai forgatóképesség (2.2.7). Az elforgatás szöge: +0,10° és -0,10° között legyen. Az S oldatot vizsgáljuk.

Rokon vegyületek. Folyadékkromatográfia (2.2.29).

Vizsgálati oldat. 50,0 mg vizsgálandó anyagot a mozgófázis 20 ml-ében oldunk, és az oldatot a mozgófázissal 25,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (a). 2 mg CRS rendszeralkalmassági vizsgálat céljára szánt atenololt (B-, F-, G-, I- és J-szennyezőt tartalmaz) 1,0 ml mozgófázisban oldunk.

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

Oszlop:

– *méretei:* $l = 0,125$ m, $\varnothing = 4,0$ mm,

– *állófázis:* *R kromatográfiás célra szánt utókezelt oktadecilszililezett szilikagél* (5 µm).

Mozgófázis: 1,0 g R nátrium-oktánszulfonátot és 0,4 g R tetrabutilammónium-hidrogén-szulfátot 1 liter olyan elegyben oldunk, amelyet 20 térfogatrész R tetrahidrofurán, 180 térfogatrész R2 metanol és R kálium-dihidrogén-foszfát 3,4 g/l töménységű oldatának 800 térfogatrésze elegyítésével készítettünk; a pH-t R tömény foszforsavval 3,0-ra állítjuk be.

Áramlási sebesség: 0,6 ml/perc.

Detektálás: spektrofotométerrel, 226 nm-en.

Injektálás: 10 µl.

Kromatografálási idő: az atenolol retenciós idejének 5-szöröse.

Szennyezők azonosítása: a B-, F-, G-, I- és J-szennyezőnek megfelelő csúcsokat a CRS rendszeralkalmassági vizsgálat céljára szánt atenololhoz mellékelt kromatogram és az a) összehasonlító oldat kromatogramja alapján azonosítjuk.

Relatív retenciók az atenololra vonatkoztatva (retenciós idő kb. 8 perc): B-szennyező kb. 0,3, J-szennyező kb. 0,7, I-szennyező kb. 0,8, F-szennyező kb. 2,0 (kettős csúcs), G-szennyező kb. 3,5.

Rendszeralkalmasság: a) összehasonlító oldat:

- *csúcsfelbontás:* legalább 1,4, a J-szennyezőnek (azonosítatlan szennyező) és az I-szennyezőnek megfelelő csúcs között.

Követelmények:

- *korrekciós faktor:* a tartalom számításához az I-szennyező csúcsterületét 1,5-del szorozzuk,
- *B-szennyező:* csúcsterülete nem lehet nagyobb a b) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területének kétszeresénél (0,2%),
- *F-, G-, I-szennyező:* csúcsterületük egyenként nem lehet nagyobb a b) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területének 1,5-szeresénél (0,15%),
- *egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezők:* csúcsterületük egyenként nem lehet nagyobb a b) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területénél (0,10%),
- *szennyezők összesen:* a csúcsterületek összege nem lehet nagyobb a b) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területének 5-szörösénél (0,5%),
- *elhanyagolási határ:* a b) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területének 0,5-szöröse (0,05%).

Klorid (2.4.4): legfeljebb 0,1%.

Az anyag 50 mg-ját 1 ml R hígított salétromsavban oldjuk, és az oldathoz 15 ml R vizet elegyítünk. A vizsgálatot további R hígított salétromsav hozzáadása nélkül végezzük.

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

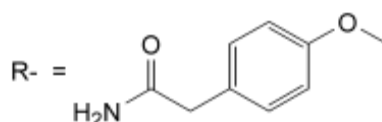
Az anyag 0,200 g-ját 80 ml *R vízmentes ecetsavban* oldjuk. Az oldatot, potenciometriás végpontjelzést alkalmazva (2.2.20), 0,1 M *perklórsav-mérőoldattal* titráljuk.

1 ml 0,1 M *perklórsav-mérőoldattal* 26,63 mg C₁₄H₂₂N₂O₃ egyenértékű.

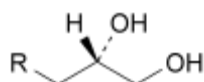
SZENNYEZŐK

Egyedi határértékhez kötött (specifikált) szennyezők: B, F, G, I.

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): *A, D, E, H.*

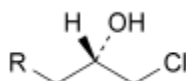


A. R-H: 2-(4-hidroxifenil)acetamid,



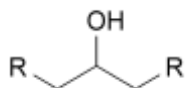
és enantiomerje

B. 2-[4-[(2RS)-2,3-dihidroxipropoxi]fenil]acetamid,

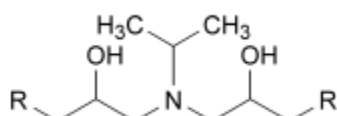


és enantiomerje

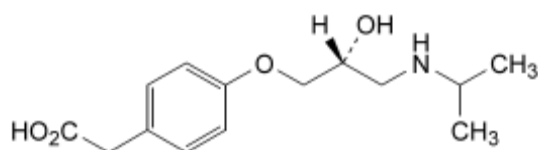
D. 2-[4-[(2*RS*)-3-klór-2-hidroxi-propoxi]fenil]acetamid,



E. 2,2'-[2-hidroxi-propán-1,3-diilbisz(oxi-4,1-fenilén)]diacetamid,

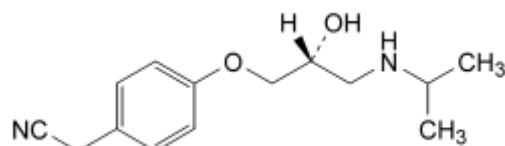


F. 2,2'-[(1-metiletil)iminobisz(2-hidroxi-propán-3,1-diiloxi-4,1-fenilén)]diacetamid,



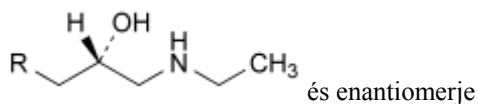
és enantiomerje

G. 2-[4-[(2*RS*)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]fenil]ecetsav,



és enantiomerje

H. 2-[4-[(2*RS*)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]fenil]acetonitril,



és enantiomerje

I. 2-[4-[(2*RS*)-3-(etilamino)-2-hidroxi-propoxi]fenil]acetamid.