МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карведилол** |  | **ФС.2.1.0433** |
| **Карведилол** |  |  |
| **Carvedilolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C24H26N2O4 | М.м. 406.47 |
| [72956-09-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-1-(9*H*-Карбазол-4-илокси)-3-{[2-(2-метоксифенокси)этил]амино}про-пан-2-ол.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % карведилола C24H26N2O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца карведилола.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах 2-пропанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

ИСПЫТАНИЯ

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2,72 г калия дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси C, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мг стандартного образца карведилола для проверки пригодности системы, содержащего примеси A и D, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 1-{[9-(2-гидрокси-3-{[2-(2-метоксифенокси)этил]амино}пропил)-9*H*-карбазол-4-ил]окси}-3-{[2-(метоксифенокси)этил]амино}пропан-2-ол [1198090-73-1].

Примесь С: (2*RS*)-1-{бензил[2-(2-метоксифенокси)этил]амино}-3-(9*H*-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол [72955-94-3].

Примесь D: 1-[4-(2-гидрокси-3-{[2-(2-метоксифенокси)этил]амино} пропокси)-9*H*-карбазол-9-ил]-3-(9*H*-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол [1391052-16-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 55 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика карведилола. |

Хроматографируют раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси C, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Карведилол – 1 (около 4 мин); примесь A – около 0,5; примесь C – около 2,9; примесь D – около 3,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A и D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу карведилола для проверки пригодности системы; для идентификации пика примеси C используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора стандартного образца примеси C.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и карведилола должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси C *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси C должно быть не менее 10.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси A умножают на поправочный коэффициент 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси C (не более 0,02 %);

- площадь пика примеси D не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме примеси С, не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 40,65 мг карведилола C24H26N2O4.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытой упаковке.

\*Приводится для информации.