

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

CARVEDIOL - IMPUREZA C

CONVENIO ANMAT - INTI

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 114020/C)

(2RS)-1-[Bencil[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]3-(9H-carbazol-4-iloxi)2-propanol

$C_{31}H_{32}N_2O_4$

P. Mol.: 496,6

Descripción: polvo casi blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg de sustancia en 100 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Contenido de agua: 0,06 % (Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,011).

Determinado por coulombimetría.

Equipo: coulombímetro Metrohm, modelo Titrand 851.

Rango de fusión: 94,6 – 95,8 °C (Promedio de 3 determinaciones).

Realizado sobre sustancia tal cual.

Capilar colocado a 89 °C, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MPA 100.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,01 mg/ml en disolvente.

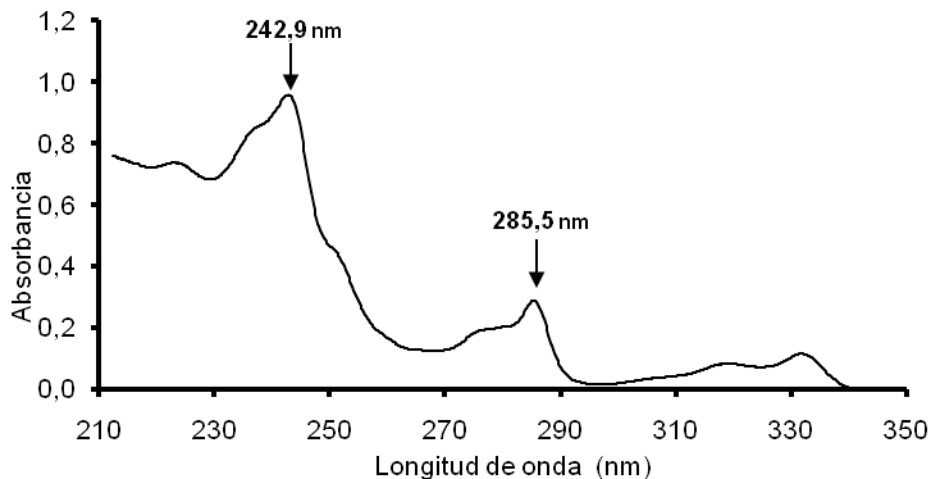
Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 210 y 350 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

Concentración: 0,009 mg/ml.

λ : 242,9 nm.

A = 0,920 (Determinaciones efectuadas: 5; desviación estándar: 0,007).

Concentración: 0,01 mg/ml.

λ : 285,5 nm.

A = 0,631 (Determinaciones efectuadas: 5; desviación estándar: 0,005).

Nota: la lectura de cada solución se realizó inmediatamente después de su preparación.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20AT, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Restek C8; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μ m.

Longitud de onda: 240 nm.

Temperatura: 55 °C.

Fase móvil: solución de fosfato monobásico de potasio – acetonitrilo (65:35).

Solución de fosfato monobásico de potasio: disolver aproximadamente 1,77 g de fosfato monobásico de potasio en 650 ml de agua bidestilada, ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico concentrado y homogeneizar.

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Disolvente de la muestra y del testigo: fase móvil.

Muestra: Impureza C de Carvedilol.

Concentración: 1 mg/ml.

Preparación de la muestra: pesar exactamente alrededor de 25 mg de Impureza C de Carvedilol, transferir a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de impureza C de Carvedilol.

Concentración: 0,05 mg/ml.

Volumen inyectado de soluciones de muestra y de referencia: 20 µl.

Cantidad de muestras independientes inyectadas: 4.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 4.

Resultado: se detecta la presencia de veinte impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	3,3	0,001
Impureza desconocida	5,3	0,007
Impureza desconocida	7,2	0,008
Impureza desconocida	9,5	0,016
Impureza desconocida	10,4	0,004
Impureza desconocida	11,1	0,001
Impureza desconocida	13,0	0,001
Impureza desconocida	13,9	0,001
Impureza desconocida	17,4	0,001
Impureza desconocida	21,0	0,002
Impureza desconocida	24,3	0,002
Impureza desconocida	29,1	0,033
Impureza desconocida	30,2	0,099
Impureza C de Carvedilol	31,7	pico principal
Impureza desconocida	39,1	0,009
Impureza desconocida	48,0	0,002
Impureza desconocida	49,4	0,013
Impureza desconocida	50,8	0,006
Impureza desconocida	53,7	0,027
Impureza desconocida	58,8	0,006
Impureza desconocida	66,8	0,004

Impurezas totales estimadas: 0,24 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,08 moles %. (Determinaciones efectuadas: 3; coeficiente de variación: 0,06 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821^e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl cerrados, con tapa perforada y con atmósfera de nitrógeno (caudal: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 85 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 95,2 °C (Determinaciones efectuadas: 3).

RESULTADOS PROPORCIONADOS POR EL INTI

La síntesis química y purificación de la materia prima utilizada para el desarrollo de la Sustancia de Referencia fueron llevadas a cabo por el INTI.

Determinación del residuo de ignición: 0,11 % (Determinaciones efectuadas: 4; desvío estándar 0,01).

Temperatura: 600 °C.

Tiempo: hasta peso constante.

Equipo: horno eléctrico marca Lindberg.

Caracterización estructural:

Los datos espectroscópicos confirman que la estructura corresponde a (2RS)-1-[Bencil[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]3-(9H-carbazol-4-iloxi)2-propanol.

Equipos:

- Espectrómetro de resonancia magnética nuclear, marca Bruker Avance DPX400.
- Espectrómetro de masa marca Waters, modelo Quattro Premier XE y modo de ionización Electrospray positivo (ESI+) e inyección directa.

Determinación de pureza por resonancia magnética nuclear cuantitativo (qNMR):

Equipo: espectrómetro de resonancia magnética nuclear, marca Bruker Avance DPX400 que opera a 400 MHz para RMN 1H.

Disolvente: cloroformo deuterado.

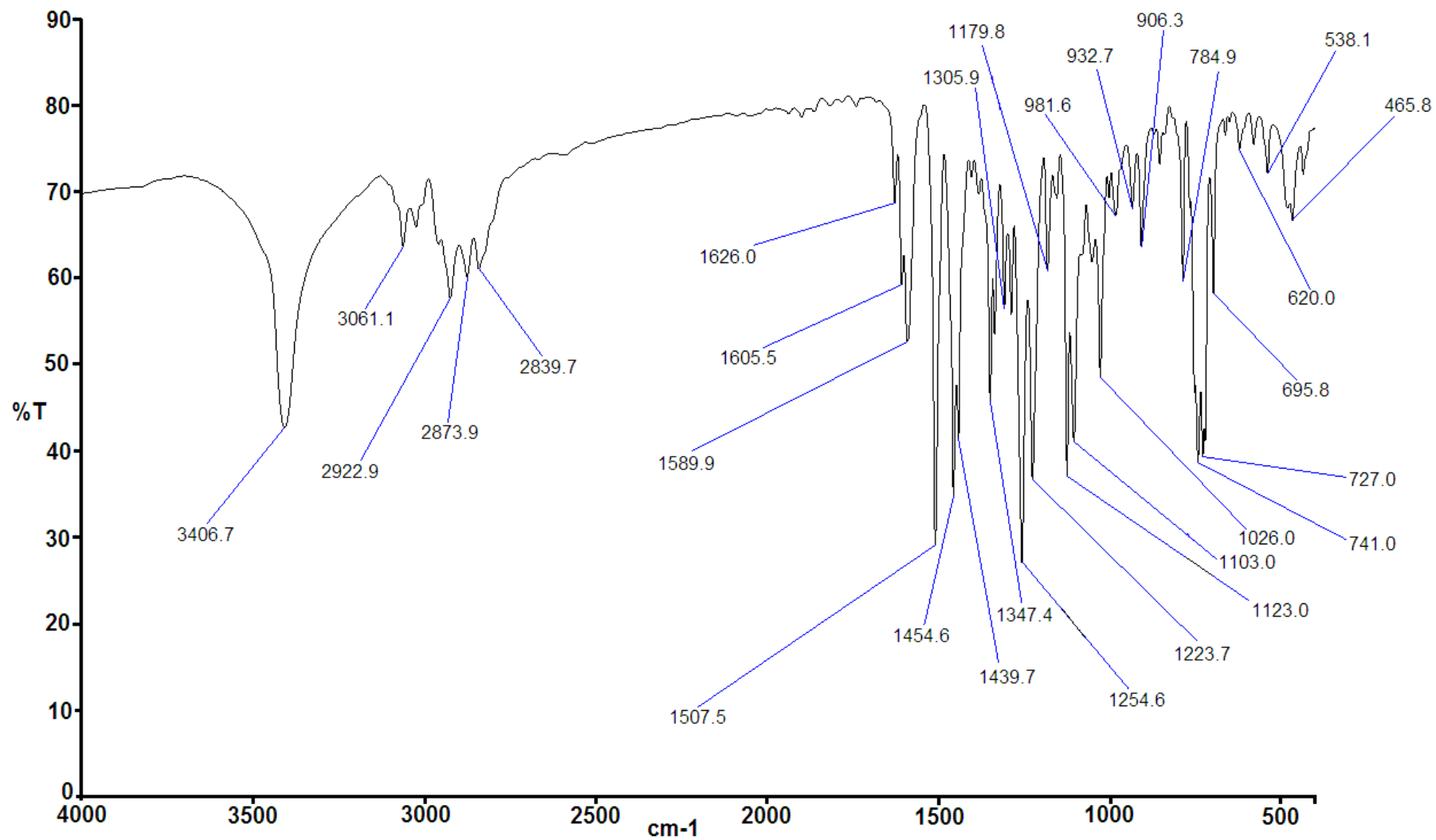
Patrón primario: Ácido Benzoico NIST SRM 39j.

Pureza: 99,0 % m/m (Determinaciones efectuadas: 5; incertidumbre: 1,2. Corresponde a una incertidumbre expandida multiplicada por un factor de cobertura $k=2$, que provee un nivel de confianza del 95 %).

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, a $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Impureza C de Carvedilol está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.

Esta Sustancia de Referencia ha sido desarrollada en el marco del Convenio Específico de Cooperación entre el Instituto Nacional de Tecnología Industrial y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.



Carvedilol - Impureza C – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina