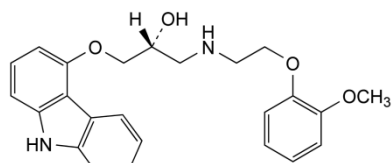


CARVEDILOL

và đồng phân đối quang

 $C_{24}H_{26}N_2O_4$

P.t.l: 406,5

Carvedilol là (2*RS*)-1-(9*H*-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{24}H_{26}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Thực tế không tan trong nước và các dung dịch acid loãng, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của carvedilol chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của carvedilol chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong 2-propanol (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ của cần mới.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,77 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng thành 650 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (TT), sau đó thêm 350 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất C chuẩn của carvedilol trong 5,0 ml pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 4,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg carvedilol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A và D) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 55 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carvedilol.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo carvedilol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A và D. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với carvedilol (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 2,9; tạp chất D khoảng 3,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic carvedilol ít nhất là 3,5; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic tạp chất C.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,02 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ tạp chất C) không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-[[9-[2-hydroxy-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-9H-carbazol-4-yl]oxy]-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol.

Tạp chất B: 1,1'-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]nitrilo]bis[3-(9H-carbazol-4-yloxy)propan-2-ol].

Tạp chất C: (2RS)-1-[benzyl[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-3-(9H-carbazol-4-yloxy)propan-2-ol.

Tạp chất D: 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[4-[2-hydroxy-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propoxy]-9H-carbazol-9-yl]propan-2-ol.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 40,65 mg $C_{24}H_{26}N_2O_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

Loại thuốc

Thuốc chẹn beta-adrenergic, giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.