

VIÊN NÉN BISOPROLOL FUMARAT

Là viên nén chứa bisoprolol fumarat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg bisoprolol fumarat vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *methanol* (TT), lắc mạnh 10 min và thêm *methanol* (TT) đến vạch. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng trong khoảng 271 nm đến 275 nm.

B. Trong mục Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml hỗn hợp đệm phosphat chuẩn 0,025 M - nước (1 : 1).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định hàm lượng bisoprolol fumarat đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch chuẩn bisoprolol fumarat trong môi trường hòa tan có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic bisoprolol không nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic bisoprolol không quá 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bisoprolol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic bisoprolol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của bisoprolol fumarat trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lắc mạnh một lượng bột viên tương ứng khoảng 5 mg bisoprolol fumarat với 20,0 ml hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1) trong 10 min. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của bisoprolol.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) diện tích pic bisoprolol thu được phải bằng 7 % đến 13 % diện tích pic bisoprolol thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic bisoprolol không nhỏ hơn 5000; hệ số đối xứng của pic bisoprolol không lớn hơn 2,0; độ lệch

chuẩn tương đối của diện tích pic bisoprolol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

Tính hàm lượng tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa. Nhân diện tích pic tạp chất có thời gian lưu tương đối so với bisoprolol khoảng 1,2 với hệ số hiệu chỉnh là 5. Bỏ qua pic acid fumaric.

Giới hạn:

Tạp chất có thời gian lưu tương đối so với bisoprolol khoảng 1,2 và 3,8: Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 2,5 %.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9, phương pháp đồng đều hàm lượng.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức phù hợp, thêm một lượng hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1) bằng khoảng 2/3 thể tích bình, lắc mạnh 10 min, thêm hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1) đến vạch, thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ dung dịch chuẩn. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 4,08 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT). Trộn đều 800 ml dung dịch thu được với 200 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg bisoprolol fumarat, thêm 70 ml hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1) lắc mạnh 10 min và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1). Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg bisoprolol fumarat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 70 ml hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1), lắc cho tan và thêm hỗn hợp nước - acetonitril (3 : 1) đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng để thu được thời gian lưu của pic bisoprolol khoảng 8 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thứ tự rửa giải của các pic lần lượt là: acid fumaric, bisoprolol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bisoprolol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic bisoprolol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ trong bisoprolol fumarat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chẹn beta₁-adrenergic.

Hàm lượng thường dùng

2,5 mg; 5 mg.