

Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Yêu cầu: Không được quá 5 % lượng bisacodyl so với lượng nghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đậm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hoà tan: Thay thế môi trường hòa tan trong cốc thử ở giai đoạn 1 bằng 900 ml dung dịch đậm phosphat pH 7,4 đã được làm nóng đến nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Dung dịch đậm phosphat pH 7,4: Hòa tan 1,56 g natri hydroxyd (TT) và 7,80 g natri dihydrophosphat (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Thêm 5,00 g natri dodecylsulfat (TT) và đun nóng để hòa tan, điều chỉnh pH đến 7,4 nếu cần.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau 45 min, hút dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 28 mg bisacodyl chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 3 ml acetonitril (TT), lắc cho tan hoàn toàn, thêm dung dịch đậm phosphat pH 7,4 đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đậm phosphat pH 7,4. **Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng bisacodyl so với lượng nghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butan-2-on - xylene (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg bisacodyl, thêm 5 ml aceton (TT), lắc trong 10 min, ly tâm và sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với aceton (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - amoni format 0,025 M được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid formic khan (45 : 55).

Hỗn hợp dung môi: Acid acetic khan - acetonitril - nước (4 : 30 : 66).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch bisacodyl chuẩn 0,005 % trong hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng

bột viên tương ứng với khoảng 10 mg bisacodyl vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp dung môi và lắc kỹ, bổ sung hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 25,0 ml dịch lọc thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng bisacodyl, C₂₂H₁₉NO₄, trong viên dựa vào diện tích của pic bisacodyl trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₂₂H₁₉NO₄ trong bisacodyl chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

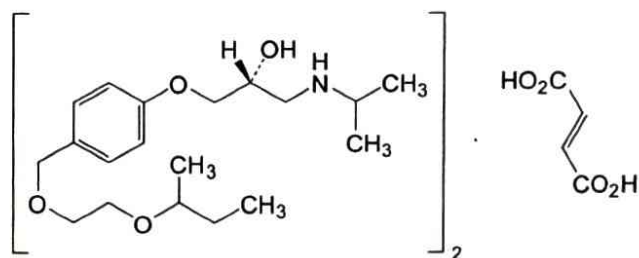
Loại thuốc

Nhuận tràng.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

BISOPROLOL FUMARAT



và đồng phân đối quang

C₄₀H₆₆N₂O₁₂

P.t.l: 767

Bisoprolol fumarat là (2RS)-1-[4-[[2-(1-methylethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol fumarat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₄₀H₆₆N₂O₁₂, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng, hơi hút ẩm.

Rất tan trong nước, dễ tan trong methanol.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của bisoprolol fumarat

chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và bisoprolol fumarat chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi dung môi và sấy khô cần ở 60 °C và áp suất không quá 0,7 kPa rồi tiến hành ghi lại phổ của cần thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *acid phosphoric* (TT) 10 g/l.

Pha động B: Dung dịch *acid phosphoric* (TT) 10 g/l trong *acetonitril* (TT₁).

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril* (TT₁) - nước dùng cho sắc ký (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan bisoprolol chuẩn dùng để định tính pic có trong một lọ chuẩn (chứa tạp chất A và E) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan bisoprolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống có trong một lọ chuẩn (chứa tạp chất G) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 20 °C ± 2 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 4	95	5
4 - 8	95 → 80	5 → 20
8 - 15	80	20
15 - 34	80 → 20	20 → 80
34 - 36	20	80

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo bisoprolol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của acid fumaric và tạp chất A, E. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo bisoprolol 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 G.

Thời gian lưu tương đối so với bisoprolol (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất G và pic bisoprolol.

Giới hạn:

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2,5 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 hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua pic của acid fumaric.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2RS)-1-(4-hydroxymethyl-phenoxy)-3-isopropyl aminopropan-2-ol.

Tạp chất B: (2RS)-1-isopropylamino-3-[4-(2-propoxy-ethoxymethyl) phenoxy]propan-2-ol.

Tạp chất C: 1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy) benzyl] phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất D: 1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) benzyloxymethyl]phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất E: (EZ)-[3-[4-(2-isopropoxy-ethoxymethyl)phenoxy] allyl]isopropylamin.

Tạp chất F: (2RS)-2-[4-(2-isopropoxy-ethoxymethyl)phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất G: (2RS)-1-[4-[[2-isopropoxyethoxy)methoxy]methyl] phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất K: 2-isopropoxyethyl 4-[[2-(2RS)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]benzoat.

Tạp chất L: 4-[[2-(2RS)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]-benzaldehyd.

Tạp chất N: (2RS)-1-[4-[(2-ethoxyethoxy)methyl]phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất Q: (2RS)-1-(isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethoxy) methyl]phenoxypropan-2-ol.

Tạp chất R: (2RS)-1-(isopropylamino)-3-(4-methylphenoxy) propan-2-ol.

Tạp chất S: 4-hydroxybenzaldehyd.

Tạp chất T: 4-[(3-isopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methoxy]-benzaldehyd.

Tạp chất U: 5-[[4-(hydroxymethyl)phenoxy]methyl]-3-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

VIÊN NÉN BISOPROLOL FUMARAT

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 38,35 mg $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chẹn β -adrenergic.

Chế phẩm

Viên nén.

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, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, 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 từ 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.

Thế 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, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, 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, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, 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 đơn 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