

Nhãn

Trên nhãn ghi độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal giây của dung dịch 20 g/L.

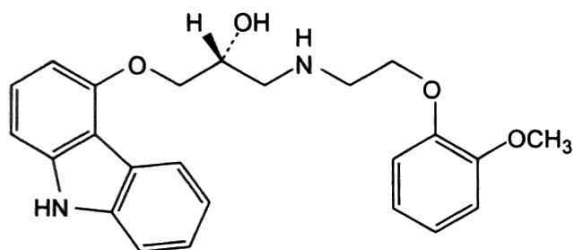
Đối với sản phẩm có độ nhớt thấp, trên nhãn cần ghi nồng độ dung dịch được dùng để xác định độ nhớt và độ nhớt tính theo milipascal giây.

Loại thuốc

Tá dược.

Thuốc nhuận tràng.

CARVEDILOL



và đồng phân đối quang

$C_{24}H_{26}N_2O_4$

P.t.l: 406,5

Carvedilol là (2RS)-1-(9H-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 đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. 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 mới của cần.

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 đơn 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 hoặc bằng 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.

VIÊN NÉN CARVEDILOL

Là viên nén chứa carvedilol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng carvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12,5 mg carvedilol với 50 ml *methanol* (TT) trong 15 min, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100 ml, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 50 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ từ ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 400 nm, dùng công đo 1 cm mẫu trắng là *methanol* (TT). Song song tiến hành đo dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương trong *methanol* (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ ở các bước sóng tương tự nhau.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính 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 dung dịch *acid hydrochloric* (TT) 0,7 % (tt/tt), điều chỉnh đến pH $1,45 \pm 0,2$ bằng dung dịch *natri hydroxyd* (TT) 50 %, đuổi khí.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

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 gốc: Cân chính xác khoảng 14 mg carvedilol chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 5 ml *methanol* (TT), siêu âm để hòa tan. Để nguội về nhiệt độ phòng, sau đó thêm môi trường hòa tan đến vạch, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ 0,028 mg/ml (với viên 25 mg); 0,014 mg/ml (với viên 12,5 mg); 0,007 mg/ml (với viên 6,25 mg); 0,0035 mg/ml (với viên 3,125 mg).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 285 nm và 380 nm. Dùng công đo 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Độ hấp thụ được hiệu chỉnh theo công thức sau:

$$A_{\text{hiệu chỉnh}} = A_{285} - A_{380}$$

Trong đó:

$A_{\text{hiệu chỉnh}}$ là độ hấp thụ đã được hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn hoặc dung dịch thử.

A_{285} là độ hấp thụ của dung dịch chuẩn hoặc dung dịch thử ở bước sóng 285 nm.

A_{380} là độ hấp thụ của dung dịch chuẩn hoặc dung dịch thử ở bước sóng 380 nm.

Tính lượng carvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ đã được hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{26}N_2O_4$ trong carvedilol chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng carvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Dung dịch đệm, pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức dung tích thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ carvedilol khoảng 0,25 mg/ml, thêm nước khoảng 10 % thể tích bình, lắc cho viên rã. Thêm dung môi pha mẫu khoảng 75 % thể tích bình và siêu âm 30 min để viên rã hoàn toàn. Lắc bằng máy lắc cơ học trong 30 min, để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Ly tâm dung dịch trong 10 min ở tốc độ 2400 rpm, lấy 5 ml dịch trong thu được sau ly tâm vào bình định mức 100 ml. Thêm *methanol* 50 % (tt/tt) đến khoảng 85 % thể tích bình và siêu âm 20 min. Thêm *methanol* 50 % (tt/tt) đến vạch, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 μ m.