

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của bisacodyl.

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

Thời gian lưu tương đối so với bisacodyl (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,45; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 2,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic bisacodyl.

Giới hạn:

Đề tinh hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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

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

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 không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,4'-(Pyridin-2-ylmethyl)diphenol.

Tạp chất B: 2-[(RS)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl]phenol.

Tạp chất C: 4-[(RS)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl]phenyl acetat.

Tạp chất E: 2-[(RS)-[4-(Acetyloxy)phenyl](pyridin-2-yl)methyl]phenyl acetat.

Tạp chất D và F: Chưa biết cấu trúc.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 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 0,300 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD). 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* (CD) tương đương với 36,14 mg $C_{22}H_{19}NO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Nhuận tràng.

Chế phẩm

Viên nén bao tan trong ruột, thuốc đạn.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT BISACODYL

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa bisacodyl.

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 bisacodyl, $C_{22}H_{19}NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg bisacodyl với *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cẩn thận thu được trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5%* (TT) (dung dịch A). Lấy 2 ml dung dịch A, thêm 0,05 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat* (TT), xuất hiện tủa trắng.

B. Thêm *acid sulfuric* (TT) vào 2 ml dung dịch A, xuất hiện màu tím đỏ.

C. Đun sôi 2 ml dung dịch A với một ít *acid nitric* (TT), xuất hiện màu vàng. Để nguội, thêm *dung dịch natri hydroxyd 5 M* (TT), màu trở thành nâu vàng.

D. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic bisacodyl trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

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 2 h, hút 10 ml dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg bisacodyl chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

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.

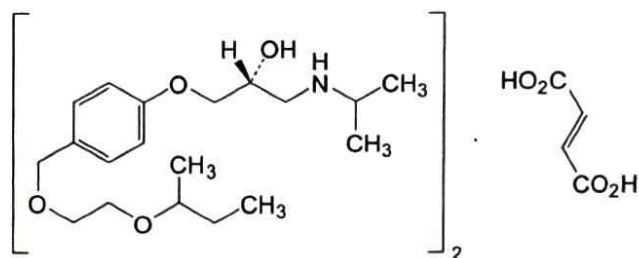
Loại thuốc

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