

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 μm .

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 μm .

Tính hàm lượng phần trăm của carvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, trong viên dựa vào diện tích pic carvedilol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{24}H_{26}N_2O_4$ trong carvedilol chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,7 g kali dihydrophosphat (TT) trong 500 ml nước, thêm 10 ml triethylamin (TT) điều chỉnh đến pH $3,0 \pm 0,1$ bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Hòa tan 1,04 g natri dodecyl sulfat (TT) trong 150 ml dung dịch đệm trong bình định mức dung tích 2000 ml, siêu âm. Thêm 720 ml acetonitril (TT) và thêm nước đến vạch. Lọc qua màng lọc nylon 66 kích thước lỗ lọc 0,2 μ m.

Dung môi pha mẫu: Methanol - dung dịch acid hydrochloric 1 M (9 : 1).

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg carvedilol cho vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml nước, lắc đều sau đó thêm 70 ml dung môi pha mẫu và siêu âm 30 min. Lắc bằng máy lắc cơ học trong 30 min và thêm dung môi pha mẫu đến vạch. Ly tâm khoảng 50 ml dung dịch thu được trong 10 min ở tốc độ 2000 rpm.

Dung dịch thử: Pha loãng 25 ml dung dịch thử gốc thành 50 ml bằng nước. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác khoảng 25 mg carvedilol chuẩn hòa tan trong hỗn hợp dung môi pha mẫu - nước (9 : 1) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol 50 % (tt/tt), dung dịch thu được chứa 0,0125 mg/ml carvedilol.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng hỗn hợp dung môi pha mẫu - nước (1 : 1) để thu được dung dịch chứa 1,25 μ g/ml carvedilol.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5,0 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 15 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), hệ số đối xứng của pic carvedilol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic carvedilol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 4 lần thời gian lưu của carvedilol.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic carvedilol trên sắc ký đồ

của dung dịch đối chiếu (2), nồng độ của carvedilol chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ lý thuyết của carvedilol trong dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp đơn: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 % và các pic tạp chất có thời gian lưu tương đối so với pic carvedilol nhỏ hơn hoặc bằng 0,04.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm, pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử gốc như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng methanol 50 % (tt/tt) để thu được dung dịch chứa 0,0125 mg/ml carvedilol. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m, bỏ 5 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dùng dung dịch đối chiếu (1) trong phần Tạp chất liên quan.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μ l.

Thời gian chạy sắc ký: 30 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic carvedilol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic carvedilol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của carvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic carvedilol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{24}H_{26}N_2O_4$ trong carvedilol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chẹn beta-adrenergic.

Hàm lượng thường dùng

3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg.