https://trungtamthuoc.com/

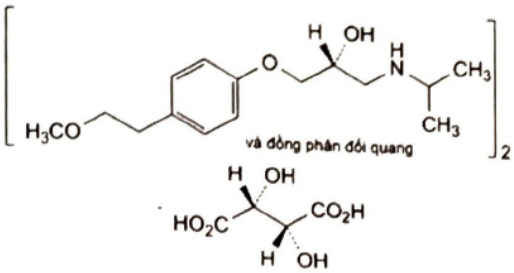
Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

METOPROLOL TARTRAT



$C_{34}H_{56}N_2O_{12}$ P.t.l: 685

Metoprolol tartrat là bis[(2*RS*)-1-[4-(2-methoxyethyl) phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol] (2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{34}H_{56}N_2O_{12}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng hay tinh thể không màu, đa hình. Rất tan trong nước và dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của metoprolol tartrat chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau, tiến hành ghi lại phổ. Nhỏ 0,25 µl dung dịch chế phẩm và chuẩn có nồng độ 10 % trong *methylen clorid (TT)* lên đĩa kali bromid và bốc hơi dung môi. Tiến hành đo ngay lập tức.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_8 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +7,0° đến +10,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất M, N, O

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

Bản mỏng: *Silica gel.*

Dung môi khai triển: Đặt 2 cốc có mỏ, mỗi cốc chứa 30 thể tích *amoniac đậm đặc (TT)*, vào đáy bình chạy sắc ký, trong bình có sẵn hỗn hợp *methanol - ethyl acetat* (20 : 80). Để bão hòa trong ít nhất 1 h.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 20 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 4 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí ít nhất trong 3 h, sau đó để trong bình bão hòa hơi iod ít nhất 15 h.

Bất kỳ vết nào, trừ vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không quá 1 vết đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua các vết ở đường chấm.

Ghi chú:

Tạp chất M: 1,3-bis[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất N: (2*RS*)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-1,2-diol.

Tạp chất O: Hỗn hợp 3 đồng phân lập thể của 1,1'-[(1-methylethyl) imino]bis[3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol].

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,9 g *amoni acetat (TT)* trong 810 ml *nước*, thêm 2,0 ml *triethylamin (TT)*, 3,0 ml *acid phosphoric (TT)*, 10,0 ml *acid acetic băng (TT)* và 146 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1,5 mg tạp chất A chuẩn của metoprolol và 2,5 mg metoprolol tartrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của metoprolol.

https://trungtamthuoc.com/

Thời gian lưu tương đối so với metoprolol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất H khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất G khoảng 0,45; tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 1,4; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 1,8; tạp chất B khoảng 2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của metoprolol ít nhất là 6,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,1.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H và J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và bỏ qua pic của acid tartric.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-1-(ethylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol.

Tạp chất B: 4-(2-methoxyethyl)phenol.

Tạp chất C: 4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]benzaldehyd.

Tạp chất D: (2*RS*)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-1,2-diol.

Tạp chất E: (2*RS*)-1-[2-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất F: (2*RS*)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-phenoxypropan-2-ol.

Tạp chất G: 2-(4-hydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất H: (2*RS*)-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất J: Hỗn hợp 4 đồng phân lập thể của 1-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-3-[4-(2- methoxyethyl) phenoxy] propan-2-ol.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không, calci clorid khan; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 34,24 mg $C_{34}H_{56}N_2O_{12}$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN METOPROLOL TARTRAT

Là viên nén chứa metoprolol tartrat.

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 metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg metoprolol tartrat vào bình định mức 500 ml và thêm *nước* đến vạch, trộn đều. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc 1 µm hoặc nhỏ hơn. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ ở cùng bước sóng với phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chứa 0,1 mg/ml metoprolol tartrat chuẩn trong *nước*.

B. 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 metoprolol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dịch dạ dày giả (không có pepsin).

Tốc độ quay: 100 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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan metoprolol tartrat chuẩn trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ metoprolol tartrat tương đương với dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng metoprolol tartrat đã hòa tan từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ của metoprolol tartrat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.