

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

Tạp chất B: 4-(2-methoxyethyl)phenol.

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

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

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

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

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

Tạp chất H: (2RS)-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 perchloric 0,1 N (CE). 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 (CE) 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 μ m hoặc nhỏ hơn. Phễu hấp thụ từ 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 phễu hấp thụ từ 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.

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: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg metoprolol tartrat vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml pha động, lắc siêu âm trong 30 min. Để nguội, thêm pha động đến định mức, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg metoprolol tartrat chuẩn trong 10 ml pha động, chuyển dung dịch thu được vào một cốc thạch anh và chiếu ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 6 h sao cho bề mặt dung dịch cách đèn tử ngoại 5 cm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (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 dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của metoprolol khoảng 7 min, thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với metoprolol khoảng 0,4. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và metoprolol phải lớn hơn 10.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của metoprolol.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,6 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 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng diện tích pic của tạp chất C đã hiệu chỉnh và các tạp chất khác không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với pic metoprolol nhỏ hơn 0,2 và các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 961 mg natri 1-pentansulfonat monohydrat (TT) và 82 mg natri acetat khan (TT) trong hỗn hợp

gồm 550 ml methanol (TT), 470 ml nước và 0,57 ml acid acetic băng (TT).

Dung môi pha mẫu: Methanol - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg metoprolol tartrat vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu và lắc cơ học trong 30 min, siêu âm 15 min và đun nóng trên cách thủy 10 min. Để dung dịch nguội về nhiệt độ phòng và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Ly tâm và chuyển 25,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml và thêm pha động đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metoprolol tartrat chuẩn trong dung môi pha mẫu để có dung dịch chứa 1000 μg/ml metoprolol tartrat (dung dịch chuẩn gốc). Pha loãng 25,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch chứa 720 μg/ml oxprenolol hydroclorid trong dung môi pha mẫu. Trộn đều một thể tích dung dịch thu được và một thể tích dung dịch chuẩn gốc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của metoprolol khoảng 0,8, của oxprenolol khoảng 1,0 và độ phân giải giữa pic metoprolol và pic oxprenolol ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoprolol từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng metoprolol tartrat, (C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng (C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆ của metoprolol tartrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.