

БІСОПРОЛОЛУ ТАБЛЕТКИ

Bisoprolol tabulettae

BISOPROLOL TABLETS

Бісопрололу таблетки містять бісопрололу фумарат.

Препарат має відповідати вимогам монографії «Таблетки» й наведеним нижче вимогам.

Вміст бісопрололу фумарату ($C_{40}H_{66}N_2O_{12}$) у таблетці. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від вмісту бісопрололу фумарату, зазначеного в маркуванні.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг бісопрололу фумарату, додають метанол Р, струшують, доводять тим самим розчинником до об'єму 10 мл і фільтрують крізь нейлоновий фільтр із розміром пор 0.45 мкм.

Розчин порівняння. Готують розчин із концентрацією 1 мг/мл ФСЗ ДФУ бісопрололу фумарату або bisoprolol fumarate ВРСRS у метанолі Р.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю F₂₅₄ Р.

Рухома фаза: метанол Р – етилацетат Р (20:80). На дно хроматографічної камери поміщають склянку, що містить 15 мл аміаку розчину концентрованою Р. Хроматографічну камеру насичують протягом 1 год.

Нанесення: 25 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: УФ-світло за довжини хвилі 254 нм.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром.

В. Переглядають хроматограми, одержані в кількісному визначенні.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення (2.9.3).

Середовище розчинення: вода Р, 900 мл.

Обладнання: прилад 2, швидкість обертання — 50 об/хв.

Час розчинення: 45 хв.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Розчинник А. Фосфорна кислота Р – триетиламін Р – вода Р – метанол Р (2.5:5:35:160).

Випробовуваний розчин. Аліквоту фільтрату розводять розчинником А, щоб одержати розчин з очікуваною концентрацією 0.001 мг/мл бісопрололу фумарату.

Розчин порівняння. Готують розчин із концентрацією 0.002 мг/мл ФСЗ ДФУ бісопрололу фумарату або bisoprolol fumarate ВРСRS у розчиннику А. 5.0 мл одержаного розчину доводять розчинником А до об'єму 10.0 мл.

Колонка:

— розмір: 0.033 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії октил-силільний Р (3 мкм)⁽¹⁾.

Рухома фаза: триетиламін Р – метанол Р – вода Р, рН якої попередньо доведено до 4.0 фосфорною кислотою Р (2:68:100).

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 227 нм.

Інжекція: 50 мкл.

Обчислюють вміст $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$ у середовищі розчинення, враховуючи заявлений вміст $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$ у ФСЗ ДФУ бісопрололу фумарату або bisoprolol fumarate ВРСRS.

Нормування: не менше 75 % (Q) від вмісту $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$, зазначеного в маркуванні.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчинник В. Ацетонітрил Р – вода для хроматографії Р (2:8).

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг бісопрололу фумарату, додають розчинник В, витримують в ультразвуковій бані, розводять вміст тим самим розчинником, щоб одержати розчин із концентрацією 1 мг/мл бісопрололу фумарату, перемішують і фільтрують крізь нейлоновий фільтр із розміром пор 0.45 мкм.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчинником В до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (б). 2.0 мл розчину порівняння (а) доводять розчинником В до об'єму 10.0 мл.

1) Наприклад, Pecosphere 3CR C8.

Розчин порівняння (с). Вміст віали *ФСЗ бісопрололу для ідентифікації піка* (містить домішки А та Е) розчиняють у 1.0 мл розчинника В.

Розчин порівняння (d). Вміст віали *ФСЗ бісопрололу для перевірки придатності хроматографічної системи* (містить домішку G) розчиняють у 1.0 мл розчинника В.

Розчин порівняння (e). Готують розчин із концентрацією 0.01 мг/мл *ФСЗ ДФУ бісопрололу домішок стандарт* або *bisoprolol impurity standard BPCRS* у розчиннику В (містить домішки L, К і I).

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм;
- нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний, ендкепований Р (5 мкм)⁽²⁾;
- температура: 20 °С.

Рухома фаза:

- рухома фаза А: розчин 10 г/л фосфорної кислоти Р;
- рухома фаза В: розчин 10 г/л фосфорної кислоти Р в ацетонітрилі Р1;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0–4	95	5
4–8	95 → 80	5 → 20
8–15	80	20
15–34	80 → 20	20 → 80
34–36	20	80
36–37	20 → 95	80 → 5
37–45	95	5

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 225 нм.

Інжекція: 10 мкл.

Ідентифікація домішок:

- використовують хроматограму, що додається до *ФСЗ бісопрололу для ідентифікації піка* (bisoprolol for peak identification EPCRS), і хроматограму розчину порівняння (с) для ідентифікації піків фумарової кислоти й домішок А і Е;
- використовують хроматограму, що додається до *ФСЗ бісопрололу для перевірки придатності хроматографічної системи* (bisoprolol for system suitability EPCRS), і хроматограму розчину порівняння (d) для ідентифікації піка домішки G;
- використовують хроматограму, що додається до *ФСЗ ДФУ бісопрололу домішок стандарт* або *bisoprolol impurity standard BPCRS*, і хроматограму розчину порівняння (e) для ідентифікації піків домішок L, К і I.

Відносне утримування до бісопрололу (час утримування — приблизно 22 хв): домішки А — приблизно 0.48; домішки L — приблизно 0.55; домішки G — приблизно 1.03; домішки К — приблизно 1.05; доміш-

ки Е — приблизно 1.1, домішки 1 — приблизно 1.2, домішки 2 (подвійний пік) — приблизно 1.3.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (d):

- відношення «пік/западина»: не менше 2.5, де H_p — висота піка домішки G над екстрапольованою базовою лінією; H_v — висота найнижчої точки кривої, яка розділяє пік домішки G і пік бісопрололу, над екстрапольованою базовою лінією.

Нормування:

- домішка К: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки К не має перевищувати трьох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (3.0 %);
- домішки L: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки L не має перевищувати площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %);
- домішка I: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки I не має перевищувати трьох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.6 %);
- домішки 2, G: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %);
- домішка А: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки А не має перевищувати 1.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.3 %);
- будь-яка інша домішка: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %);
- сума домішок, крім домішок К і L: на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків домішок, крім піків домішок К і L, не має перевищувати трьох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (3.0 %);
- не враховують: будь-який пік, площа якого не перевищує 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.1 %); не враховують пік, що відповідає фумаровій кислоті.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 25 мг бісопрололу фумарату, додають 45 мл рухомої фази, витримують в ультразвуковій бані, розводять вміст рухомою фазою, щоб одержати розчин із концентрацією 0.05 мг/мл бісопрололу фумарату, і фільтрують крізь нейлоновий фільтр із розміром пор 0.45 мкм.

Розчин порівняння. Готують розчин із концентрацією 0.05 мг/мл *ФСЗ ДФУ бісопрололу фумарату* або *bisoprolol fumarate BPCRS* у рухомій фазі.

2) Наприклад. Асе С18.

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.0 мм;
- нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний P (5 мкм)³⁾;
- температура: 45 °С.

Рухома фаза: оцтова кислота льодяна P – розчин 1.36 г/л натрію ацетату P у суміші рівних об'ємів метанолу P і води P (0.5:1000).

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 225 нм.

Інжекція: 20 мкл.

Час утримування бісопрололу: приблизно 5 хв.

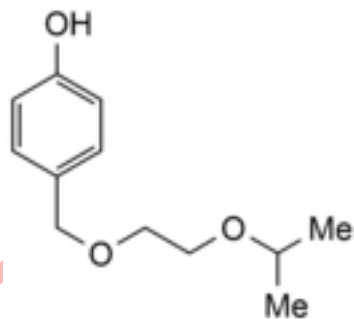
Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння:

- коефіцієнт симетрії: не менше 0.8 і не більше 1.6 для піка бісопрололу.

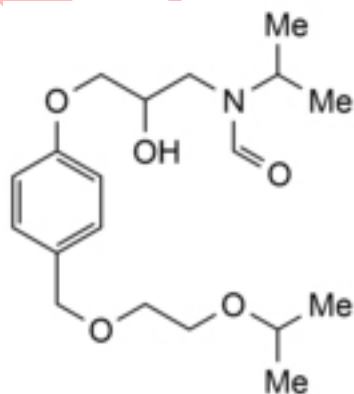
Обчислюють вміст $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$ у таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, враховуючи заявлений вміст $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$ у ФСЗ ДФУ бісопрололу фумарату або *bisoprolol fumarate* ВРСРС.

ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії *Bisoprolol Fumarate* Європейської Фармакопеї й наведені нижче.



Домішка 1: 4-[[2-(пропан-2-ілокси)метил]феніл]фенол.



Домішка 2: рац-*N*-(пропан-2-іл)-*N*-(2-гідрокси-3-[(4-[[2-(пропан-2-ілокси)етокси]метил]феніл)окси]пропіл)формамід (бісопрололу *N*-альдегід).

Монографію розроблено на основі матеріалів монографії *Bisoprolol Tablets* Британської Фармакопеї.

3) Наприклад, LiChrospher RP-select B.