Tạp chí Khoa học Đại học Huế: Khoa học Tự nhiên
Tập 129, Số 1C, 23–30, 2020

pISSN 1859-1388
eISSN 2615-9678

ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI TẠP D (4-(OXIRAN-2-YLMETHOXY)-9*H*-CARBAZOL) VÀ TẠP E (2-(2-METHOXYPHENOXY)ETHYLAMIN) TRONG CHẾ PHẨM CARVEDILOL BẰNG HPLC

Nguyễn Hữu Tiến*, Hồ Ngọc Lan Anh

Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế, 06 Ngô Quyền, Huế, Việt Nam

* Tác giả liên hệ Nguyễn Hữu Tiến <huutien.pharm181@gmail.com>
(*Ngày nhận bài: 05-05-2020; Ngày chấp nhận đăng: 24-06-2020*)

Tóm tắt. Carvedilol được sử dụng khá rộng rãi trong điều trị bệnh lý tim mạch như điều trị tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ hoặc suy tim. Đối với dược chất carvedilol, dược điển Mỹ 41 quy định phải kiểm tra 9 tạp, trong đó 2 tạp D (4-(oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-carbazol) và tạp E (2-(2-methoxyphenoxy) ethylamin) là nguyên liệu tổng hợp carvedilol, xuất hiện trong nguyên liệu và thành phẩm (do tồn dư trong quá trình tổng hợp). Mục tiêu của nghiên cứu này là xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời tạp D và tạp E trong chế phẩm carvedilol bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Điều kiện sắc ký tối ưu là: Cột sắc ký Zorbax Eclipse XDB-C8 (150 × 4,6 mm, 5 μm); pha động gồm acetonitril/đệm phosphat (pH 2 + acid 1-heptanesulfonic 1,5 mM) với tỷ lệ 50:50 (v/v); bước sóng phát hiện 220 nm (đối với tạp E) và 240 nm (đối với carvedilol và tạp D). Phương pháp được thẩm định đạt các tiêu chí theo The International Conference of Harmonization và có thể sử dụng để định lượng đồng thời tạp D và tạp E trong các chế phẩm carvedilol.

Từ khóa: Tạp D, tạp E, carvedilol, HPLC

Simultaneous determination of impurity D (4-(oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-carbazole) and impurity E (2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine) in carvedilol tablets by HPLC

Nguyen Huu Tien*, Ho Ngoc Lan Anh

University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue, Vietnam

* Correspondence to Nguyen Huu Tien <huutien.pharm181@gmail.com>
(*Received: 05 May 2020; Accepted: 24 June 2020*)

Abstract. Carvedilol is widely used in the treatment of cardiovascular diseases such as hypertension, ischemia, or heart failure. US pharmacopoeia 41 limits the allowable levels of nine related compounds of carvedilol in tablets. Among them, compound D (4-(oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-carbazole) and compound E (2-(2-methoxy phenoxy)ethylamine) are the synthetic materials of carvedilol, which appear in raw material and tablets. This research aims to develop a simple method for the determination of these two compounds in the tablets by using high-performance liquid chromatography (HPLC). The HPLC conditions were optimized as follows: Zorbax Eclipse XDB-C8 column (150 × 4.6 mm, 5 μm); mobile phase: acetonitrile and phosphate buffer (pH 2 + 1-heptanesulfonic acid 1.5 mM) (50:50, v/v); wavelength:

220 nm for compound E and 240 nm for compound D and carvedilol. This method was validated according to The International Conference of Harmonization guideline, and it can be used for the simultaneous determination of compounds D and E in the tablets.

Keywords: carvedilol, compound D, compound E, HPLC

1 Đặt vấn đề

Carvedilol là một chất đối kháng adrenergic với tác dụng chẹn thụ thể beta không chọn lọc, chẹn thụ thể alpha-1 chọn lọc và là một thuốc giãn mạch có hoạt tính chống oxy hóa [1, 2]. Đây là một hỗn hợp racemic bao gồm 2 đồng phân đều có hoạt tính: đồng phân S có tác dụng giãn mạch và chẹn beta, trong khi đó đồng phân R chỉ cho tác dụng giãn mạch [3]. Carvedilol được sử dụng khá rộng rãi trong điều trị các bệnh về tim mạch như điều trị tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ hoặc suy tim. Do đó, việc kiểm tra chất lượng nguyên liệu đầu vào cũng như thành phẩm là hết sức quan trọng nhằm đảm bảo chất lượng khi đến tay người tiêu dùng.

Đối với dược chất carvedilol, Dược điển Mỹ 41 quy định phải kiểm tra 9 tạp, trong đó tạp D (4-(oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-carbazol) và tạp E (2-(2-methoxyphenoxy)ethylamin) là nguyên liệu tổng hợp carvedilol, xuất hiện trong nguyên liệu và thành phẩm do tồn dư trong quá trình tổng hợp [4, 5]. Dược điển Mỹ quy định giới hạn cho phép của tạp D và tạp E trong nguyên liệu carvediol không vượt quá 0,1% và trong chế phẩm carvediol không vượt quá 0,2% [6].

Dược điển Mỹ, dược điển Anh và một số nghiên cứu đã đề cập quy trình định lượng tạp D và tạp E trong viên nén carvedilol bằng HPLC do các tạp này đều tan tốt trong dung môi phân cực, khó bay hơi và dễ phân hủy. Tuy nhiên, các quy trình này đều áp dụng chương trình gradient dung môi, thời gian phân tích dài [6-8]. Ở trong nước, chưa có công bố nào về quy trình định lượng các tạp này. Nhằm góp phần vào việc kiểm soát tốt chất lượng chế phẩm, nhóm nghiên cứu đã xây dựng quy trình định lượng đồng thời tạp D và tạp E trong chế phẩm carvedilol bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao đơn giản với thời gian phân tích ngắn. Quy trình đã được ứng dụng để phân tích đồng thời tạp D và tạp E trong một số chế phẩm carvedilol hiện đang được lưu hành trên thị trường.

2 Đối tượng và phương pháp

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là năm chế phẩm viên nén carvedilol của các nhà sản xuất khác nhau đang lưu hành trên thị trường, ký hiệu M1, M2, M3, M4 và M5.

2.2 Hóa chất và thiết bị

Chất đối chiếu: carvedilol (hàm lượng 98,0%, số lô 10-SCC-93-1) do Toronto Research Chemicals, Canada, cung cấp; chất đối chiếu tạp D và tạp E của carvedilol được thiết lập tại Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh với hàm lượng tạp D và tạp E lần lượt là 99,96% và 99,78%.

Hóa chất sử dụng bao gồm methanol (MeOH), acetonitril (ACN) (độ tinh khiết HPLC, Merck – Đức), natri dihydrophosphat, acid ortho phosphoric, acid trifluoroacetic (TFA), acid-1-heptanesulfonic (PA, Merck – Đức), nước cất 2 lần; màng lọc mẫu và dung môi có kích thước lỗ lọc 0,45 μm (Supelco – Mỹ)

Các thiết bị sử dụng gồm Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao LC-20AD kết nối detector PDA SPD-M20A (Shimadzu, Nhật); cân điện tử phân tích HR-250AZ (Hàn Quốc); máy khuấy từ gia nhiệt HSCD-7 (Mrclab, Israel); máy đo pH để bàn HI 2550-03 (Hanna, Ý); micropipet Labnet (Mỹ) và các dụng cụ thủy tinh chính xác khác.

pISSN 1859-1388
eISSN 2615-9678

2.3 Phương pháp

Chuẩn bị các dung dịch

Dung dịch chuẩn gốc carvedilol: Cân chính xác 10,08 mg carvedilol và cho vào bình định mức 5 mL; hòa tan và định mức đến vạch bằng ACN. Lọc qua màng lọc 0,45 μm; thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 2016 μg/mL.

Dung dịch chuẩn gốc tạp D: Cân chính xác 10,12 mg tạp D và cho vào bình định mức 5 mL; hòa tan và định mức đến vạch bằng ACN. Lọc qua màng lọc 0,45 μm. Lấy 1 mL dung dịch trên cho vào bình định mức 100 mL; định mức đến vạch bằng ACN; thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 20,24 μg/mL.

Dung dịch chuẩn gốc tạp E: Cân chính xác 10,05 mg tạp E và cho vào bình định mức 5 mL, hòa tan và định mức đến vạch bằng MeOH. Lọc qua màng lọc 0,45 μm. Lấy 1 mL dung dịch trên cho vào bình định mức 100 mL; định mức đến vạch bằng MeOH; thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 20,1 μg/mL.

Dung dịch chuẩn hỗn hợp: *Carvedilol 1000 μg/mL – Tạp D và tạp E nồng độ mỗi tạp 2 μg/mL* (*tương ứng với tỷ lệ cho phép của mỗi tạp trong chế phẩm carvedilol là 0,2%*) *:* Từ các dung dịch chuẩn gốc pha loãng bằng pha động (acetonitril/dung dịch đệm phosphat pH 2 (50:50, v/v)) thành dung dịch chuẩn hỗn hợp chứa carvedilol nồng độ 1008 μg/mL và các tạp D và tạp E có nồng độ lần lượt là 2,024 và 2,01 μg/mL .

Dung dịch thử: Cân chính xác 20 viên chế phẩm thử; tính khối lượng trung bình viên. Nghiền mịn bằng chày cối sứ. Cân chính xác lượng bột viên tương ứng khoảng 10 mg carvedilol cho vào bình định mức 10 mL; thêm khoảng 6 mL ACN; siêu âm trong 15 phút. Thêm ACN đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μm.

Dung dịch thử giả lập: Từ dung dịch thử thêm vào chuẩn gốc các tạp D theo đúng tỷ lệ cho phép của mỗi tạp trong chế phẩm carvedilol là 0,2%.

Khảo sát điều kiện sắc ký

Dựa vào tài liệu [6], nghiên cứu cố định điều kiện cột sắc ký Zorbax Eclipse XD8-C8 (150 × 4,6 mm; 5 μm), đầu dò PDA: bước sóng 220 nm để định lượng tạp E, bước sóng 240 nm để định lượng carvedilol và tạp D; thể tích tiêm mẫu 5 μL, nhiệt độ cột 40 °C và tiến hành khảo sát các điều kiện của pha động và tốc độ dòng.

Thẩm định phương pháp phân tích

Phương pháp được thẩm định theo hướng dẫn của ICH (International Conference on Harmonisation) về thẩm định quy trình phân tích gồm các tiêu chí: Tính tương thích hệ thống; Độ chọn lọc; Khoảng nồng độ tuyến tính; Độ đúng; Độ chính xác; Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) [9].

Thống kê và xử lý số liệu

Hàm lượng carvedilol được tính theo phương pháp đường chuẩn bằng công thức

$$\text{HL\%} = C_t \times V \times \frac{k \times \overline{m}}{P \times A} \times 100\%$$

trong đó C_t là nồng độ carvedilol (mg/mL) trong dung dịch thử ; C_t được tính từ phương trình đường chuẩn $S = a \times C + b$; V là thể tích của dung dịch thử (mL); k là hệ số pha loãng; $\overline{m}$ là khối lượng trung bình viên (mg); P là khối lượng bột viên cân được (mg); A là khối lượng carvedilol ghi trên nhãn (mg).

Hàm lượng phần trăm của các tạp trong chế phẩm carvedilol được tính theo công thức [6]

$$C\% = \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times 100\%$$

trong đó C_s là nồng độ của carvedilol trong dung dịch chuẩn; C_u là nồng độ của carvedilol trong dung dịch thử; r_u là diện tích pic của tạp trong dung dịch thử; r_s là diện tích pic của carvedilol trong dung dịch chuẩn.

Các số liệu thống kê được tính toán trong Microsoft Excel 2013.

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Khảo sát và lựa chọn điều kiện sắc ký

Sau khi cố định các thông số cột, đầu dò, thể tích tiêm mẫu, nghiên cứu tiến hành khảo sát nhiều hệ dung môi pha động với các tỷ lệ khác nhau gồm acetonitril, đệm TFA pH 2 và đệm phosphat pH 2. Kết quả cho thấy hệ dung môi acetonitril/đệm TFA pH 2 và acetonitril/đệm phosphat pH 2 đều cho pic cân đối và khả năng tách pic tốt. Tuy nhiên, xét về độ tinh khiết pic, hệ đệm acetonitril/đệm TFA pH 2 cho độ tinh khiết của pic kém hơn rất nhiều so với hệ đệm acetonitril/đệm phosphat pH 2. Do đó, hệ dung môi acetonitril/đệm phosphat pH 2 được lựa chọn để tiếp tục tiến hành khảo sát. Để lựa chọn tỷ lệ pha động cho thời gian phân tích hợp lý, các tỷ lệ khác nhau của hai dung môi bao gồm 40:60, 42:58, 45:55, 50:50 (v/v) đã được khảo sát. Kết quả cho thấy đa số các tỷ lệ đều cho khả năng tách pic tốt, trong đó tỷ lệ 50:50 cho pic cân xứng nhất và tổng thời gian phân tích hợp lý nhất (7 phút). Vì vậy, hệ pha động acetonitril/đệm phosphat pH 2 (50:50) được sử dụng. Tuy nhiên, tạp E có tính phân cực cao nên bị rửa giải sớm, do đó chất tạo cặp ion acid 1-heptanesulfonic 1,5 mM được bổ sung để kéo dài thời gian rửa giải. Kết quả khảo sát tốc độ dòng cho thấy ở tốc độ 0,7 mL/phút, các pic có thời gian rửa giải hợp lý, áp suất hệ thống không quá cao.

Như vậy, điều kiện sắc ký tối ưu bao gồm

+ Cột sắc ký: Zorbax Eclipse XDB-C8 (150 × 4,6 mm; 5 μm) ;

+ Pha động: acetonitril/dung dịch đệm phosphat (50:50, v/v) trong đó dung dịch đệm là dung dịch natri dihydrophoptphat 2,76 g/L được điều chỉnh về pH 2,0 bằng acid phosphoric và thêm acid 1-heptanesulfonic 1,5 mM;

+ Tốc độ dòng: 0,7 mL/phút;

+ Nhiệt độ cột: 40 °C;

+ Thể tích tiêm mẫu: 5 μL;

+ Đầu dò PDA: bước sóng 220 nm để định lượng tạp E và bước sóng 240 nm để định lượng carvedilol và tạp D;

+ Dung môi pha mẫu: acetonitril/nước (1:1, v/v).

3.2 Thẩm định phương pháp

Tính phù hợp hệ thống

Tính phù hợp hệ thống được xác định bằng cách tiêm lặp lại 6 lần dung dịch chuẩn carvedilol 500 μg/mL – tạp D và tạp E với nồng độ mỗi tạp 1 μg/mL (Bảng 1).

Số liệu cho thấy RSD% của thời gian lưu và diện tích pic đều nhỏ hơn 2%; Rs > 1,5; T_f trong khoảng 0,8–1,5 và N > 1000. Như vậy, quy trình đạt tính phù hợp hệ thống.

Bảng 1. Kết quả khảo sát tính phù hợp của hệ thống

Kết quả		t_R (phút)	S pic (mAU·s)	R_s	N	T_f
Carvedilol	TB	2,947	22384233	11,378	2537	1,096
	RSD	0,169	0,026			
Tạp D	TB	6,905	52736	3,011	4137	1,094
	RSD	0,065	0,607			
Tạp E	TB	2,094	18844	–	1105	1,169
	RSD	0,209	0,953			

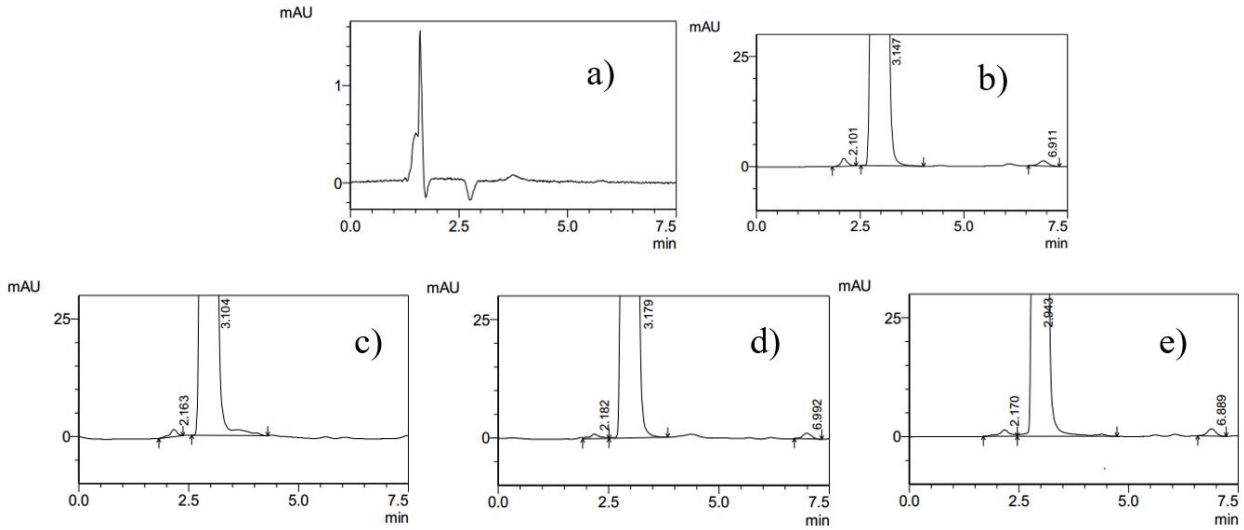
Ghi chú: t_R là thời gian lưu; S là diện tích; R_S là độ phân giải với pic liền kề phía trước; N là số đĩa lý thuyết; T_f là hệ số kéo đuôi.

pISSN 1859-1388
eISSN 2615-9678

Tính chọn lọc

Tiến hành sắc ký mẫu trắng, mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu thử thêm chuẩn (Hình 1).

Sắc ký đồ mẫu trắng tại vị trí tương ứng thời gian lưu của carvedilol, tạp D và tạp E không có pic. Sắc ký đồ của mẫu thử và mẫu thử giả lập có thời gian lưu gần với sắc ký đồ của mẫu chuẩn. Kiểm tra độ tinh khiết của carvedilol, tạp D và tạp E bằng công cụ Purity peak đi kèm cho giá trị Purity Index đạt 0,999–1,000. Như vậy, phương pháp có độ chọn lọc tốt.



Hình 1. Sắc ký đồ các mẫu: a) mẫu trắng; b) mẫu chuẩn; c) mẫu thử M1; d) mẫu thử giả lập; e) mẫu thử thêm chuẩn

Khoảng nồng độ tuyến tính

Pha loãng dung dịch chuẩn gốc thành các dung dịch chuẩn thứ cấp với nồng độ carvedilol, tạp D và tạp E lần lượt là 252–1512, 0,506–3,036 và 0,5025–3,015 µg/mL và tiến hành sắc ký (Bảng 2).

Trong khoảng nồng độ khảo sát có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa nồng độ và diện tích pic.

Độ chính xác

Tiến hành sắc ký đối với mẫu từ chế phẩm viên nén M1 theo quy trình xử lý mẫu nêu trên và các điều kiện đã chọn. Đánh giá độ lặp lại bằng cách tiêm sáu mẫu thử và sáu mẫu thử giả lập trong cùng một ngày. Lặp lại quy trình trên vào ngày tiếp theo trên cùng mẫu bột viên để đánh giá độ chính xác khác ngày. Tính RSD (%) của hàm lượng trong ngày và khác ngày (Bảng 3).

Số liệu ở Bảng 3 cho thấy hàm lượng carvedilol tìm được nằm trong khoảng 90–110% so với hàm lượng ghi trên nhãn với giá trị RSD < 2%. Độ chính xác trong ngày và khác ngày của các tạp đều có RSD < 5,3%, đạt yêu cầu đối với mẫu có hàm lượng dưới 0,01% theo Lugwig Huber [10]. Như vậy, phương pháp đạt yêu cầu về độ chính xác.

Bảng 2. Kết quả khảo sát khoảng nồng độ tuyến tính

Thông số	Carvedilol	Tạp D	Tạp E
Khoảng tuyến tính	252–1512 µg/mL	0,506–3,036 µg/mL	0,5025–3,015 µg/mL
Phương trình hồi quy	$y = 42831x + 900062$	$y = 84430x - 4386{,}1$	$y = 20518x - 342{,}68$
Hệ số tương quan R^2	0,9998	0,9999	0,9984

Bảng 3. Kết quả khảo sát độ chính xác của phương pháp

Độ chính xác	Mẫu thử (*)		Mẫu thử giả lập		
	Carvedilol	Tạp E	Carvedilol	Tạp D	Tạp E
Trong ngày ($\bar{X}$ ± SD, %)	101,12 ± 0,357 RSD = 0,35	0,120 ± 0,004 RSD = 3,33	101,24 ± 0,763 RSD = 0,75	0,187 ± 0,002 RSD = 1,07	0,122 ± 0,004 RSD = 3,28
Khác ngày ($\bar{X}$ ± SD, %)	101,06 ± 0,852 RSD = 0,84	0,114 ± 0,005 RSD = 4,39	101,67 ± 0,848 RSD = 0,83	0,178 ± 0,005 RSD = 2,81	0,118 ± 0,005 RSD = 4,24

Ghi chú: (*) Mẫu thử không phát hiện tạp D.

Độ đúng

Độ đúng được xác định bằng phương pháp thêm chuẩn. Lượng chuẩn được thêm vào bằng 80, 100 và 120% so với hàm lượng trong mẫu thử; mỗi mức thêm được lặp lại 3 lần. Nồng độ carvedilol và các tạp sau khi thêm vào phải nằm trong khoảng tuyến tính đã khảo sát (Bảng 4).

Số liệu cho thấy phương pháp có độ đúng tốt với tỷ lệ thu hồi xấp xỉ 100%.

Kết quả thẩm định tính phù hợp hệ thống, tính chọn lọc, khoảng nồng độ tuyến tính, độ chính xác và độ đúng của phương pháp cho thấy phương pháp này có thể được sử dụng để định lượng đồng thời carvedilol, tạp D và tạp E trong chế phẩm thuốc.

Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) được xác định bằng tỷ số tín hiệu/nhiễu nền (S/N). LOD là nồng độ mà tại đó S/N = 3/1; LOQ là nồng độ mà tại đó S/N = 10/1 (Bảng 5).

Bảng 4. Kết quả khảo sát độ đúng của phương pháp

Tỉ lệ thêm (%)	Carvedilol		Tạp D		Tạp E	
	Lượng thêm (µg)	Độ phục hồi (%)	Lượng thêm (µg)	Độ phục hồi (%)	Lượng thêm (µg)	Độ phục hồi (%)
80	400	100,51	0,8	99,93	0,8	99,99
100	500	100,31	1	100,21	1	100,70
120	600	100,58	1,2	99,12	1,2	99,88
TB		100,47		99,75		100,18

Bảng 5. Kết quả khảo sát LOD và LOQ của Carvedilol và các tạp

Chất khảo sát	LOD (µg/mL)	LOQ (µg/mL)
Carvedilol	0,0003	0,001
Tạp D	0,0033	0,01
Tạp E	0,0833	0,25

3.3 Ứng dụng phương pháp để phân tích một số chế phẩm trên thị trường

Chuẩn bị mẫu thử và tiến hành sắc ký theo các điều kiện ở trên. Hàm lượng carvedilol và các tạp trong chế phẩm được trình bày ở Bảng 6.

pISSN 1859-1388
eISSN 2615-9678

Bảng 6. Kết quả định lượng carvedilol, tạp D và tạp E trong chế phẩm

Mẫu thuốc	Hàm lượng%		
	Carvedilol	Tạp D	Tạp E
M1	101,09	–	0,114
M2	98,54	–	–
M3	99,87	–	–
M4	101,72	–	0,084
M5	99,43	–	–

Ghi chú : (–) Dưới LOD của phương pháp.

3.4 Thảo luận

Nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình định lượng đồng thời tạp D và tạp E trong chế phẩm carvedilol bằng phương pháp HPLC với một quy trình phân tích chung để có thể định lượng được đồng thời hai tạp, giúp tiết kiệm thời gian, dung môi hóa chất và chi phí.

HPLC là một phương pháp phân tích hiện đại, được ứng dụng rộng rãi trong các quy trình định tính, định lượng và thử độ tinh khiết các tạp chất liên quan trong thuốc. So với các điều kiện sắc ký tham khảo theo quy trình định lượng của USP 41 và Kang [6-7], trong nghiên cứu này, pha động được sử dụng là acetonitril và dung dịch đệm phosphat có chất tạo cặp ion acid-1-heptanesulfonic với pH 2, chạy với điều kiện đẳng dòng. Ở pH này của pha động, hiệu năng cột sắc ký không bị ảnh hưởng do khả năng thích hợp với pH 1-13 của cột Zorbax Eclipse XDB-C8 (150 × 4,6 mm; 5 μm). Việc sử dụng chất tạo cặp ion acid-1-heptanesulfonic cho thấy hiệu quả rõ rệt giúp cải thiện thời gian lưu và tăng khả năng phân giải của tạp E với chất không lưu giữ. Điều kiện phân tích đẳng dòng cho đường nền ổn định, do đó hạ thấp được LOQ của phương pháp.

Phương pháp HPLC được thẩm định cho thấy có khoảng nồng độ tuyến tính khá rộng, khoảng 250–1500 μg/mL đối với carvedilol và 0,5–3 μg/mL đối với tạp D và tạp E, có độ đúng và độ chính xác đều nằm trong giới hạn cho phép theo hướng dẫn của ICH. Như vậy, phương pháp xây dựng đạt độ tin cậy cao nên có thể áp dụng để định lượng đồng thời carvedilol, tạp D và tạp E trong chế phẩm.

Hàm lượng carvedilol trong các chế phẩm khảo sát nằm trong khoảng 98,54–101,72% so với hàm lượng ghi trên nhãn, đạt yêu cầu về hàm lượng carvedilol trong chế phẩm theo USP 41. Hai trong số năm mẫu thuốc chứa tạp E với hàm lượng nằm trong giới hạn cho phép của các tạp trong chế phẩm carvedilol theo USP 41.

4 Kết luận

Bài báo đã trình bày quy trình định lượng đồng thời carvedilol, tạp D và tạp E trong chế phẩm và thẩm định quy trình đạt tiêu chuẩn theo hướng dẫn của ICH về thẩm định quy trình phân tích. Quy trình đạt tính phù hợp hệ thống, có tính chọn lọc cao, mức độ tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic chặt chẽ, độ chính xác và độ đúng cao. Quy trình này có thể được ứng dụng để định lượng đồng thời carvedilol, tạp D và tạp E trong các chế phẩm viên nén carvedilol.

Thông tin tài trợ

Nghiên cứu này được thực hiện dưới sự tài trợ của Đại học Huế (đề tài mã số DHH 2019-04-103).

Tài liệu tham khảo

1. Kumar KS, Reddy KT, Omprakash G, Dubey PK. Synthesis and characterization of potential impurities in key intermediates of Carvedilol: A β-adrenergic receptor. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2011;3(6):33-45.
2. Rao LSS, Madhavan P, Prakash KV. Development and validation of stability indicating method for the quantitative determination of carvedilol and its related impurities in pharmaceutical dosage forms using RP HPLC. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015;7(9):144-154.
3. Ciobanu A-M, Pop AL, Crişan S, Pali M, Burcea-Dragomiroiu GTA, Popa DE, et al. HPLC studies for assessing the stability of carvedilol tablets. Farmacia. 2017;65(4):523-531.
4. LGC Mikromol. Certificate of Analysis Reference Material: 4-(2,3-Epoxypropoxy)carbazole [internet]. Luckenwalde: LGC GmbH; Aug 2019. 8 p.
5. LGC Mikromol. Certificate of Analysis Reference Material: : 2-(2-Methoxyphenoxy)ethylamine Hydrochloride [internet]. Luckenwalde: LGC GmbH; Dec 2019. 9 p.
6. The United States pharmacopeia 41. National formulary 36. Vol. 1. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2018. Carvedilol, Carvedilol Tablets. p. 729-733.
7. Kang T, Gu X, He J, Zheng G; Zheng J. Determination of impurities D and E of carvedilol tablets by RP-HPLC. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis. 2015; 35(10):1838-1842.
8. British Pharmacopoeia. London (UK): The Stationery Office; 2018. Carvedilol Tablets.
9. The European Medicines Agency (EMA). Validation of analytical prrocedures: definitions and methodology [internet]. London: EMEA, 1995. 15 p. Report no.: CPMP/ICH/381/95.
10. Huber L. Validation and Qualification in Analytical Laboratories. 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2007. 288 p.