

**ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO**

**BISOPROLOL FUMARATO**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg**

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHI  
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL  
SUBDEPTO REGISTRO  
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS SIMILAR

08 AGO 2008

Nº Ref. 289/08

Nº Registro 7-16993/08

Firma Profesional: [Firma]

**MATERIAL DE ENVASE :** Blister pack compuesto por lámina de PVDC transparente, termoformado y sellado con film de aluminio impreso, en estuche de cartulina impreso.

ESPECIFICACIONES	METODO UTILIZADO
<b><u>Descripción de la forma farmacéutica:</u></b> Comprimido circular biconvexo, ranurado en una cara, de color amarillo.	VISUAL
<b><u>Dimensiones (comprimido recubierto):</u></b> Diámetro: ( 7,0 – 7,4 )mm Espesor: ( 3,0 – 3,7 )mm	VERNIER
<b><u>Peso promedio (comprimido recubierto):</u></b> 175mg +/- 7,5%: 161,8mg - 188,1mg.	BALANZA ANALITICA
<b><u>Uniformidad de dosis unitaria (por uniformidad de contenido):</u></b> 85-115% de lo declarado. Declarado: Bisoprolol fumarato 2,5mg/comp.rec. Límites: (2,13mg – 2,88mg)/comp. rec. RSD menor o igual a 6%	USP <905> Método HPLC
<b><u>Identidad del principio activo en el producto terminado:</u></b> Bisoprolol: Positivo	Método HPLC
<b><u>Valoración del principio activo en el producto terminado:</u></b> 90 - 110% de lo declarado. Declarado: Bisoprolol fumarato 2,5mg/comp. rec. Límites: (2,25 – 2,75 )mg/comp. rec	Método HPLC
<b><u>Test de Disolución:</u></b> No menos de (Q) 80 % de la cantidad declarada de Bisoprolol fumarato se disuelve a los 20 minutos respectivamente Aparato N°2, 900 mL de agua; 75 rpm	USP <711> Método HPLC
<b><u>Pureza Cromatográfica</u></b> Cada impureza impurezas individual debe ser $\leq 0,5\%$ , y las impurezas totales deben ser $\leq 2,0\%$ de la sumatoria de los peak registrados. * Realizado sólo en Estudio de Estabilidad.	HPLC

Dr. Q. F. ALEJANDRO GONZALEZ S.  
Director Técnico  
FARMINDUSTRIA S.A.

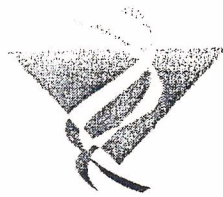
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE  
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL  
SUBDEPTO. REGISTRO  
UNIDAD METODOLOGIA ANALITICA

09 JUL 2008

Nº Ref. 289/08

Nº Registro 7-16953/08

Firma Profesional: [Firma]



LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

# METODOLOGÍA ANALÍTICA

## BISOPROLOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5mg

### I COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

- Núcleo:

Bisoprolol fumarato	2,50 mg
Lactosa monohidrato	66,00 mg
Almidón glicolato de sodio	4,95 mg
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	87,91 mg
Povidona K 30	1,16 mg
Estearato de magnesio	0,83 mg
Talco	1,65 mg

- Recubrimiento:

Povidona K 90	2,00 mg
Opadry blanco YS – 1 – 7003*	7,95 mg
Colorante FD&C laca aluminica amarillo N°5	0,05 mg

\*Componentes Opadry blanco YS – 1 – 7003:

Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Polietilenglicol 400  
Polisorbato 80



LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

## **SOLVENTES UTILIZADOS Y POSTERIORMENTE ELIMINADOS:**

- Alcohol etílico.
- Agua purificada.

## **II REQUISITOS DE LOS COMPONENTES:**

### **Bisoprolol fumarato:**

Proveedor: Moehs Productos Químicos  
Moehs Catalana S.L.  
Polígono Rubí Sur.  
César Martinell i Brunet 12 A- 08191  
Rubí - Barcelona  
Cumple Monografía adjunta.

### **Bisoprolol Hemifumarato estándar de referencia:**

Proveedor: Moehs Productos Químicos  
Moehs Catalana S.L.  
Polígono Rubí Sur.  
César Martinell i Brunet 12 A- 08191  
Rubí - Barcelona

Condiciones de almacenamiento: Mantener el envase herméticamente cerrado.  
Secar una porción al vacío por 3 horas a 60°C antes de usar. Este material es higroscópico.

### **Lactosa monohidrato:**

Cumple con los requisitos adjuntados

### **Almidón glicolato de sodio:**

Cumple con los requisitos adjuntados

### **Fosfato de calcio dibásico dihidratado:**

Cumple con los requisitos adjuntados

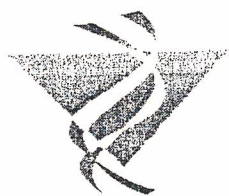
### **Povidona K-30:**

Cumple con los requisitos adjuntados

### **Estearato de Magnesio:**

Cumple con los requisitos adjuntados





LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

**Talco**

Cumple con los requisitos adjuntados

**Povidona K-90**

Cumple con los requisitos adjuntados

**Alcohol etílico:**

Cumple con los requisitos adjuntados

**Opadry blanco YS-1-7003:**

Cumple con los requisitos adjuntados

**Colorante FD&C laca aluminica amarillo N°5**

Cumple con los requisitos adjuntados.

**III DESCRIPCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA:**

Comprimido circular biconvexo, ranurado en una cara, de color amarillo.

**IV DIMENSIONES:**

Núcleo:

Diámetro: ( 7,0 – 7,4 ) mm

Espesor: ( 2,9 – 3,6 ) mm

Comprimido Recubierto:

Diámetro: ( 7,0 – 7,4 ) mm

Espesor: ( 3,0 – 3,7 ) mm

**V PESO PROMEDIO:**

Núcleo:

165 mg +/- 7,5% : (152,6 – 177,4)mg

Comprimido recubierto:

175 mg +/- 7,5% : (161,8 – 188,1)mg

**VI DUREZA (NÚCLEO):** (4-12 ) Kp



LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

## VII **UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA:**

(por uniformidad de contenido)

Cumple con los requisitos estipulados en la USP <905>

85-115% de lo declarado; RSD menor o igual a 6%

Declarado: Bisoprolol fumarato 2,5 mg/comprimido recubierto.

Límites: 2,13 – 2,88 mg/comprimido recubierto.

Método: HPLC

### **Condiciones cromatográficas:**

Columna	: C <sub>18</sub> , 4,6 mm, 5 µm
Fase móvil	: Buffer fosfato 0,01M pH : Metanol (40:60) + 0,1 g/L octanosulfonato de sodio (PIC B8)
Flujo	: 1,0 mL/min.
Detector	: UV a 225 nm.
Volumen Inyección	: 20 µL.

### **Solución estándar:**

Pesar con precisión alrededor de 10 mg de Bisoprolol hemifumarato estándar de referencia, disolver con 30 mL de metanol, colocar en baño de ultrasonido durante 10 minutos y diluir a 100 mL con metanol, homogenizar. Tomar una alícuota de 5,0 mL y aforar con metanol a 20 mL. Filtrar la solución por membrana de 0,2 µm y desgasificar. (Concentración: 0,025 mg/mL).

### **Soluciones muestra (10 muestras):**

Transferir el contenido de un comprimido completo a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con 20 mL de metanol, y llevar a volumen con el mismo solvente y homogenizar. Filtrar la solución por membrana de 0,2 µm y desgasificar. Realizar este procedimiento sobre 10 comprimidos individualmente.

### **Procedimiento:**

Injectar en triplicado la solución estándar, registrar el área bajo la curva del peak principal del cromatograma y determinar el área promedio y el coeficiente de variación, el cual no debe exceder el 2%. Luego injectar las cinco primeras muestras, intercalar un estándar, luego injectar las cinco muestras restantes, finalizar con la inyección de un estándar.

Calcular el contenido de Bisoprolol fumarato para las 10 muestras con los datos obtenidos, y la desviación estándar relativa (RSD) la cual debe ser menor al 6%.

Cálculo:

mg Bisoprolol fumarato/comprimido:  $\frac{Am}{Ast} \times \frac{Pst}{100} \times \frac{5}{20} \times \frac{50}{1}$

Am : area muestra.

Ast: area estándar.

Pst: peso estándar.

**VIII TEST DE DISOLUCIÓN:**

Cumple con los requisitos estipulados en la USP <711>

No menos de (Q) 75% de Bisoprolol fumarato se disuelve a los 60 minutos.

Condiciones:

Aparato: N° 2

Velocidad: 60 rpm

Medio: HCl 0.1N

Volumen: 900 mL

Tiempo: 60 minutos

Temperatura: 37°C.

Procedimiento:

Colocar el medio de disolución al volumen de trabajo en cada uno de los seis vasos del aparato de disolución. Llevar a temperatura de 37°C. Colocar 1 comprimido en cada vaso y operar el aparato a 60 rpm.

Luego de 60 minutos, extraer de cada vaso una alícuota de 10 mL.

Solución muestra:

Filtrar las alícuotas de 10 mL provenientes de cada vaso a través de membrana de 0,2 µm, descartando los primeros mL de filtrado.

Solución estándar:

Pesar cuantitativamente 10 mg de Bisoprolol hemifumarato estándar de referencia, traspasarlo a un matraz aforado de 100 mL y llevar a volumen con medio de



LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

disolución. Tomar una alícuota de 2,0 mL, traspasarla a un matraz aforado de 100 mL y llevar a volumen con medio de disolución. (Concentración: 0.002 mg/mL). Una vez obtenidas las muestras y los estándares, se procede a inyectar en el equipo (HPLC), que ya se encuentra calibrado bajo las mismas condiciones descritas en el punto VI. En base a los datos obtenidos, determinar las áreas bajo la curva de los principales peak de las soluciones muestras y estándar de referencia. Con los datos obtenidos, calcular el porcentaje de Bisoprolol fumarato disuelto en las muestras.

**Cálculo:**

$$\% \text{ Bisoprolol fumarato/comprimido: } \frac{A_m}{A_{st}} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{900}{1} \times \frac{100}{2,5}$$

Am : area muestra.

Ast: area estándar.

Pst: peso estándar.

**IX IDENTIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

**Bisoprolol: Positivo**

**Método HPLC:**

El tiempo de retención del peak principal obtenido en el cromatograma de las soluciones estándar y muestra usadas en la valoración, deben ser coincidentes en las condiciones cromatográficas utilizadas.

**X VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

**Bisoprolol fumarato:** 90% - 110% de lo declarado.  
Declarado: 2,5 mg/comprimido recubierto.  
Límites: 2,25 – 2,75 mg/comprimido recubierto.

Método: HPLC.

**Condiciones cromatográficas:**

Columna : C<sub>18</sub> , 4,6 mm, 5 µm  
Fase móvil : Buffer fosfato 0,01M pH : Metanol (40:60) + 0,1 g/L octanosulfonato de sodio (PIC B8)  
Flujo : 1,0 mL/min.  
Detector : UV a 225 nm.  
Volumen Inyección : 20 µL.





LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

#### **Solución estándar:**

Pesar con precisión alrededor de 10 mg de Bisoprolol hemifumarato estándar de referencia, disolver con 30 mL de metanol, colocar en baño de ultrasonido durante 10 minutos y diluir a 100 mL con metanol, homogenizar. Tomar una alícuota de 5,0 mL y aforar con metanol a 20 mL. Filtrar la solución por membrana de 0,2 µm y desgasificar. (Concentración: 0,025 mg/mL).

#### **Solución muestra:**

Moler 20 comprimidos, pesar con precisión una cantidad de polvo equivalente al contenido promedio de un comprimido, transferir esta cantidad a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 30 mL de metanol y colocar en baño de ultrasonido durante 10 minutos, enrasar con metanol. Agitar y filtrar descartando los primeros mL de filtrado.

#### **Procedimiento:**

Inyectar por triplicado la solución estándar de referencia. Registrar el área bajo la curva del peak principal del cromatograma y determinar el área bajo la curva promedio y el coeficiente de variación no debe exceder el 2%.

Inyectar la solución muestra en triplicado y finalizar con la inyección de un estándar.

Con los datos obtenidos calcular el contenido de Bisoprolol fumarato por comprimido recubierto.

#### **Cálculo:**

$$\text{mg Bisoprolol fumarato/comprimido: } \frac{A_m}{A_{st}} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{5}{20} \times \frac{50}{P_m} \times \text{PPC}$$

$A_m$  = área muestra.

$A_{st}$  = área estándar

$P_{st}$  = peso estándar

$P_m$  = peso muestra.

PPC = peso promedio comprimidos.





LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

## XI PUREZA CROMATOGRÁFICA

Impurezas Individuales  $\leq 0,5\%$

Impurezas Totales  $\leq 2,0\%$

Método: HPLC

### Condiciones cromatográficas:

Columna : C<sub>18</sub>, 4,6 mm, 5  $\mu$ m  
Fase móvil : Buffer fosfato 0,01M pH : Metanol (40:60) + 0,1 g/L octanosulfonato de sodio (PIC B8)  
Flujo : 1,0 mL/min.  
Detector : UV a 225 nm.  
Volumen Inyección : 20  $\mu$ L.

### Solución Blanco:

Solución reconstituyente de muestra.

### Solución estándar:

Pesar con precisión alrededor de 10 mg de Bisoprolol hemifumarato estándar de referencia, disolver con 30 mL de metanol, colocar en baño de ultrasonido durante 10 minutos y diluir a 100 mL con metanol, homogenizar. Tomar una alícuota de 5,0 mL y aforar con metanol a 20 mL. Filtrar la solución por membrana de 0,2  $\mu$ m y desgasificar. (Concentración: 0,025 mg/mL).

### Solución muestra:

Moler 20 comprimidos, pesar con precisión una cantidad de polvo equivalente al contenido promedio de un comprimido, transferir esta cantidad a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 30 mL de metanol y colocar en baño de ultrasonido durante 10 minutos, enrasar con metanol. Agitar y filtrar descartando los primeros mL de filtrado.

### Procedimiento:

Injectar el solución blanco, solución estándar y solución muestra, dejar correr el cromatograma durante 1 hora en cada caso y comparar peak secundarios existentes en l muestra. Determinar porcentaje de impurezas individuales y totales.



LABORATORIO  
**VOLTA**  
Life and beyond...

**Cálculos:**

$$\text{Impurezas individuales} = \frac{A_1}{A \text{ Bisoprolol fumarato}} \times 100$$

$$\text{Impurezas totales} = \frac{A_1 + A_2 + A_3 + \dots + A_n}{A \text{ Bisoprolol fumarato}} \times 100$$

  
Dr. Q. F. Alejandro González S.  
Director Técnico  
FARMINDUSTRIA S.A.