

BISOPRIL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,25 mg
Reg. ISP N° F-.....

MA-1

METODOLOGÍA ANALÍTICA

DESCRIPCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA

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

DIMENSIONES

Comprimido Recubierto:

Diámetro: (7,0 - 7,4) mm

Espesor: (3,0 - 3,7) mm

PESO PROMEDIO

Comprimido Recubierto: 175 mg \pm 7,5% : (161,8 . 188,1) mg

DUREZA (núcleo)

(4 . 12) Kp

UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA (por uniformidad de contenido)

Cumple con los requisitos estipulados en la USP <905>

85 . 115% de lo declarado; RSD m6%

Declarado: Bisoprolol fumarato 1,25 mg/comp rec.

Límites: 1,06 . 1,44 mg/comp rec.

Método: HPLC

Condiciones Cromatográficas:

Columna : C18, 4,6mm, 5 μ m

Fase Móvil : Buffer fosfato pH 3,5 : ACN (65:35)

Flujo : 1,0 mL/min

Detector : UV a 225 nm

Volumen Inyección : 20 μ L

Preparación de Buffer fosfato pH 3,5: Pesar aproximadamente 1,38 g de Fosfato de Potasio Dibásico K₂HPO₄ y 200 mg de Ácido 1-Octano sulfónico sal sódica pic B8 y aforar a 1000 mL. Ajustar a pH 3,5 si es necesario con Ácido Ortofosfórico.

Solución estándar: Pesar con precisión alrededor de 12 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. Diluir 10 mL de ésta solución a 50,0 mL con metanol, homogenizar. Filtrar la solución por membrana de 0,2 μ m y desgasificar. (Concentración: 0,024 mg/mL)

Solución 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 μ m y desgasificar. Realizar este procedimiento sobre 10 comprimidos individualmente.

BISOPRIL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,25 mg
Reg. ISP N° F-.....

MA-2

Procedimiento: Inyectar 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 inyectar las cinco primeras muestras, intercalar un

estándar, luego inyectar 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%.

Cálculos:

mg Bisoprolol fumarato / comprimido $\frac{Am}{Ast} \times \frac{Pst}{100} \times \frac{10}{50} \times \frac{50}{1}$

Donde:

Am: Área muestra
Ast: Área estándar
Pst: Peso estándar

TEST DE DISOLUCIÓN

Cumple con los requisitos estipulados en la USP <711>

No menos de (Q) 75% de Bisoprolol fumarato se disuelve a los 20 minutos.

Condiciones Cromatográficas:

Aparato: N° 2
Velocidad: 75 rpm
Medio: Agua destilada
Volumen: 900 mL
Tiempo: 20 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 12 mg de Bisoprolol hemifumarato estándar de referencia, traspasarlo a un matraz aforado de 100 mL y llevar a volumen con medio de disolución. Tomar una alícuota de 10 mL, traspasarla a un matraz aforado de 50 mL y llevar a volumen con medio de disolución. Realizar otra dilución, tomando 10,0 mL de la solución anterior y aforar en un matraz de 50 mL con medio de disolución.
(Concentración: 0.0048 mg/mL)

Una vez obtenidas las muestras y los estándares, se procede a inyectar en el equipo (HPLC), que se encuentra bajo las condiciones de trabajo. En base a los datos obtenidos, determinar las áreas bajo la curva de los principales peak de las soluciones muestras y estándar de referencia.

BISOPRIL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,25 mg
Reg. ISP N° F-.....

MA-3

Con los datos obtenidos, calcular el porcentaje de Bisoprolol fumarato disuelto en las muestras.

Cálculo:

$$\% \text{ Bisoprolol fumarato/comprimido} = \frac{A_m}{A_{st}} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{10}{50} \times \frac{10}{50} \times \frac{900}{1} \times \frac{100}{1,25}$$

Donde:

Am = Área muestra
Ast = Área estándar
Pst = Peso estándar

IDENTIFICACIÓN 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.

VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Bisoprolol fumarato: 90% - 110% de lo declarado

Declarado: 1,25 mg/comp rec

Límites: 1,13 . 1,38 mg/ comp rec

Método: HPLC

Condiciones cromatográficas:

Columna : C18, 4,6 mm, 5 µm

Fase móvil : Buffer fosfato pH 3,5 : ACN (65:35)

Flujo : 1,5 mL/min

Detector : UV a 225 nm

Volumen Inyección : 20 µL

Preparación de Buffer fosfato pH 3,5: Pesar aproximadamente 1,38 g de Fosfato de Potasio Dibásico K₂HPO₄ y 200 mg de Ácido 1-Octano sulfónico sal sódica pic B8 y aforar a 1000 mL. Ajustar a pH 3,5 si es necesario con Ácido Ortofosfórico.

Solución estándar: Pesar con precisión alrededor de 12 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. Diluir 10 mL de ésta solución a 50,0 mL con metanol, homogenizar. Filtrar la solución por membrana de 0,2 µm y desgasificar. (Concentración: 0,024 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

BISOPRIL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,25 mg
Reg. ISP N° F-.....

MA-4

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

mg Bisoprolol fumarato/comprimido: $\frac{A_m}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{10}{50} \times \frac{50}{P_m}$ PPC

Donde:

Am: Área muestra

Ast: Área estándar

Pst: Peso estándar

Pm: Peso muestra

PPC: Peso promedio comprimidos

PUREZA CROMATOGRÁFICA

Impurezas Individuales m0,5%

Impurezas Totales m 2,0%

Método HPLC

Condiciones cromatográficas:

Columna: C18, 4,6 mm, 5 µm

Fase móvil: Buffer fosfato pH 3,5 : ACN (65:35)

Flujo: 1,5 mL/min

Detector: UV a 225 nm

Volumen Inyección: 20 µL

Preparación de Buffer fosfato pH 3,5: Pesar aproximadamente 1,38 g de Fosfato de Potasio Dibásico K₂HPO₄ y 200 mg de Ácido 1-Octano sulfónico sal sódica pic B8 y aforar a 1000 mL. Ajustar a pH 3,5 si es necesario con Ácido Ortofosfórico.

Solución Blanco: Solución reconstituyente de muestra

Solución estándar: Pesar con precisión alrededor de 12 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. Diluir 10 mL de ésta solución a 50,0 mL con metanol, homogenizar. Filtrar la solución por membrana de 0,2 µm y desgasificar. (Concentración: 0,024 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 la solución blanco, solución estándar y solución muestra, dejar correr el cromatograma durante 1 hora en cada caso y comparar peak secundarios existentes en 1 muestra. Determinar porcentaje de impurezas individuales y totales.

Cálculos:

Impurezas individuales = $\frac{A_1}{\text{...}} \times 100$

BISOPRIL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,25 mg
Reg. ISP N° F-.....

MA-5

A Bisoprolol fumarato

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