

dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg amitriptylin hydroclorid trong 1 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg amitriptylin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc kỹ, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 - 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic amitriptylin hydroclorid không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết của cột không dưới 800; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amitriptylin hydroclorid không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{23}N.HCl$ của amitriptylin hydroclorid chuẩn, tính hàm lượng amitriptylin hydroclorid, $C_{20}H_{23}N.HCl$, có trong một viên.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

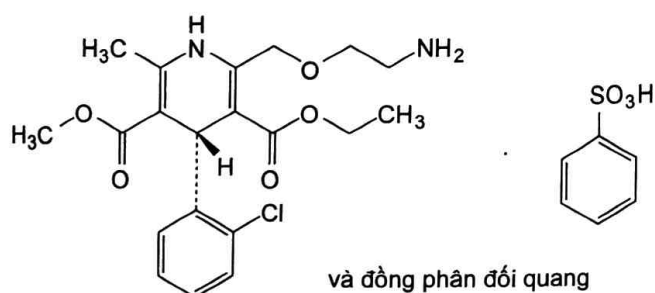
Loại thuốc

Thuốc chống trầm cảm.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg và 150 mg.

AMLODIPIN BESILAT



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$

P.t.l: 567,1

Amlodipin besilat là 3-ethyl 5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat benzensulfonat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Đễ tan trong methanol, hơi tan trong ethanol khan, khó tan trong nước và 2-propanol.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của amlodipin besilat chuẩn.

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,23 % - methanol (30 : 70).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất B chuẩn của amlodipin và 2,5 mg tạp chất G chuẩn của amlodipin trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2,5 mg amlodipin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất D, E và F) trong 5 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của amlodipin trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 50,0 mg amlodipin besilat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 237 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của amlodipin.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo amlodipin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất D, E và F. Sử dụng sắc

ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với amlodipin (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất G khoảng 0,21; tạp chất B khoảng 0,25; tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất G với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 1,7; tạp chất F là 0,7.

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).

Tạp chất E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,8 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua pic của benzen sulfonat (thời gian lưu tương đối so với amlodipin khoảng 0,14).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-4-(2-clorophenyl)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethoxy]methyl]-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất B: 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-4-(2-clorophenyl)-6-methyl-2-[[2-[[2-(methylcarbamoyl)benzoyl]amino]ethoxy]methyl]-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất D: 3-ethyl 5-methyl 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-6-methylpyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất E: Dimethyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất F: Dimethyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất G: Dimethyl 4-(2-clorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất H: Acid 2-[[2-[[[(4*RS*)-4-(2-clorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy]ethyl]carbamoyl]benzoic.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (5).

Tính hàm lượng của $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (5) và hàm lượng được công bố của $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ trong amlodipin besilat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chẹn kênh calci.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN AMLODIPIN

Là viên nén chứa amlodipin besilat.

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 amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Lắc hỗn hợp acid acetic băng - nước - methyl isobutyl keton (25 : 25 : 50), để tách lớp, lấy lớp trên.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 10 mg amlodipin với 2 ml methanol (TT), ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan amlodipin besilat chuẩn trong methanol (TT) để được dung dịch có chứa 5 mg amlodipin trong 1 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để bay hơi dung môi. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).