

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 µl 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).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch chuẩn: Dung dịch amlodipin besilat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương ứng với nồng độ amlodipin besilat trong dung dịch thử.

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng 239 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính lượng amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ trong amlodipin besilat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc lý lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg amlodipin, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động và pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg amlodipin besilat chuẩn trong 5 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*. Đun nóng ở 70 °C trong 45 min.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối giữa pic amlodipin và pic tạp chất D là khoảng 0,5.

Tiêm dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với amlodipin và pic tạp chất D ít nhất là 4,5.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của amlodipin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, hai lần diện tích của pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua pic tương ứng với benzen sulfonat (thời gian lưu tương đối khoảng 0,2) và bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch đệm triethylamin pH 3,0 - methanol - acetonitril (50 : 35 : 15).*

AMODIAQUIN HYDROCLORID

Dung dịch đệm triethylamin pH 3,0: Hòa tan 7,0 ml triethylamin (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH $3,0 \pm 0,1$ bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 70 mg amlodipin besilat chuẩn hòa tan trong pha động và pha loãng với pha động thành 100,0 ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg amlodipin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, để nguội, thêm pha động đến vạch, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích của pic amlodipin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ trong amlodipin besilat chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

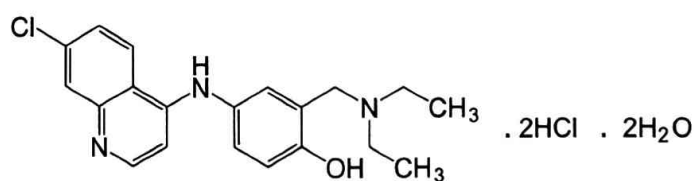
Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

5 mg; 10 mg.

AMODIAQUIN HYDROCLORID



$C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

P.t.l: 464,8

Amodiaquin hydroclorid là 4-[(7-cloro-4-quinoliny)amino]-2-[(diethylamino)-methyl]phenol dihydroclorid dihydrat hoặc 4-[(7-cloro-4-quinolyl)amino]-α-(diethylamino)-o-cresol dihydroclorid dihydrat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng, không mùi, vị hơi đắng. Tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong benzen, cloroform và ether.