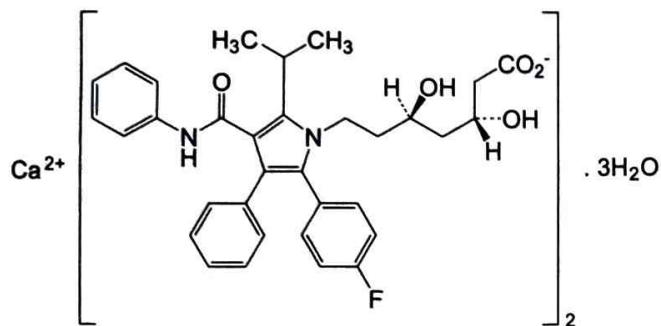


ATORVASTATIN CALCI TRIHYDRAT



$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$

P.t.l: 1209

Atorvastatin calci trihydrat là calci (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat trihydrat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của atorvastatin calci trihydrat chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và atorvastatin calci trihydrat chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi đến khô. Ghi phổ mới của các cần thu được.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

D. Cần sau khi nung chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion calci (Phụ lục 8.1). Nếu cần không hòa tan hoàn toàn thì có thể lọc lấy dịch lọc làm phản ứng.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acid trifluoroacetic - ethanol khan - hexan (0,1 : 6 : 94).

Dung môi pha mẫu: Ethanol khan - methanol (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 4 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với *hexan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất E chuẩn của atorvastatin trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1,25 ml *methanol* (TT), thêm 0,75 ml dung dịch A và 2 ml ethanol khan (TT) rồi pha loãng thành 10,0 ml với *hexan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 2,0 ml dung dịch thử, thêm 40,0 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với *hexan* (TT). Lấy 3,0 ml dung dịch thu được, thêm

5 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với *hexan* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi dẫn xuất amylose của silica gel dùng cho sắc ký (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic atorvastatin.

Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất E so với pic atorvastatin (thời gian lưu khoảng 44 min) là khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tương ứng với tạp chất E và pic atorvastatin không nhỏ hơn 2,0.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với pic tạp chất E không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,39 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acetic acid băng (12 : 21 : 67).

Pha động B: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,39 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acetic acid băng (12 : 61 : 27).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg atorvastatin calci trihydrat chuẩn trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml với dimethylformamid (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dimethylformamid (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2,5 mg tạp chất A chuẩn của atorvastatin; 2,5 mg tạp chất B chuẩn của atorvastatin; 2,5 mg tạp chất C chuẩn của atorvastatin; 2,5 mg tạp chất D chuẩn của atorvastatin và 2,5 mg chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl mỗi dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), dung dịch đối chiếu (3).

Cách tiến hành:

Tiến hành chạy sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 40	100	0
40 - 70	100 → 20	0 → 80
70 - 85	20 → 0	80 → 100

Dựa trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) để xác định vị trí các pic tương ứng với các tạp chất A, B, C, D của atorvastatin.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic atorvastatin (thời gian lưu khoảng 33 min) là: Tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2; tạp chất D khoảng 2,1.

Nếu cần thiết, có thể điều chỉnh pha động bằng cách tăng hoặc giảm tỷ lệ acetonitril hoặc pH của dung dịch amoni acetat sao cho thời gian lưu của atorvastatin khoảng 33 min. Ví dụ, tăng giá trị pH có thể làm giảm thời gian lưu của atorvastatin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tương ứng với tạp chất B và pic atorvastatin không nhỏ hơn 1,5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2):

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Tổng diện tích các pic tạp không được lớn hơn 15 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và pic tương ứng với dimethylformamid.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[5-(1-methylethyl)-2,3-diphenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]heptanoic (desfluoroatorvastatin).

Tạp chất B: Acid (3R,5S)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic.

Tạp chất C: Acid (3R,5R)-7-[2,3-bis(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (fluoroatorvastatin).

Tạp chất D: 3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-2-(2-methylpropanoyl)-N,3-diphenyloxiran-2-carboxamid.

Tạp chất E: Acid (3S,5S)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (ent-atorvastatin).

Tạp chất F: Acid (3R,5R)-7-[[3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoyl]amino]-3,5-dihydroxyheptanoic.

Tạp chất G: Acid (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]-5-hydroxy-3-methoxyheptanoic (3-O-methylatorvastatin).

Tạp chất H: (4R,6R)-6-[2-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-on.

Natri

Không được quá 0,4 % (tính theo chế phẩm khan).

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung môi pha mẫu: Acid hydrochloric - nước - methanol (2 : 25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Các dung dịch chuẩn: Từ dung dịch natri mẫu 50 phần triệu Na (TT), pha loãng bằng dung môi pha mẫu để thu được các dung dịch chuẩn có nồng độ phù hợp.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 589,0 nm, dùng đèn cathod rỗng natri làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 8).

Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 30 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,5 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) thành 30 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch mẫu trắng: 30 ml dung môi pha mẫu.

Nước

Từ 3,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,130 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 (1) và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm atorvastatin calci,

$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic atorvastatin thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ trong atorvastatin calci trihydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Ức chế HMG Co-A reductase; chống tăng lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ATORVASTATIN

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa atorvastatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy lượng bột viên tương ứng 10 mg atorvastatin, thêm 50 ml *methanol* (TT), lắc kỹ, ly tâm. Lấy 2,5 ml dịch trong pha loãng với *methanol* (TT) vừa đủ 50 ml. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải có cực đại trong khoảng bước sóng từ 244 nm đến 248 nm.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với nước nếu cần để được dung dịch có nồng độ atorvastatin khoảng 6 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng atorvastatin calci chuẩn tương đương với 30 mg atorvastatin, hòa tan trong 100,0 ml *methanol* (TT). Hút chính xác 5 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 250,0 ml bằng nước.

Định lượng được chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký tương tự phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính lượng atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ trong atorvastatin calci chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - tetrahydrofuran (92,5 : 7,5).

Pha động B: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,05 M - pha động A (58 : 42).

Pha động C: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,05 M - pha động A - *methanol* (20 : 20 : 60).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (40 : 60).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng 50 mg atorvastatin, hòa trong 10 ml *methanol* (TT), thêm 20 ml hỗn hợp dung môi, lắc siêu âm để hòa tan (nếu cần), thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ 100,0 ml. Lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác một lượng atorvastatin calci chuẩn tương đương với 25 mg atorvastatin, hòa tan trong 5 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 246 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chờ tiêm: 10 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Tốc độ dòng (ml/min)	Pha động B (% tt/tt)	Pha động C (% tt/tt)
0 - 20	1,8	100	0
20 - 35	1,8	100 → 25	0 → 75
35 - 40	1,5	25	75
40 - 55	1,5	25 → 0	75 → 100
55 - 60	1,8	0 → 100	100 → 0

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1). Phép thử có giá trị khi hiệu lực cột không ít hơn 5000 đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng của pic atorvastatin không lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Áp dụng đối với viên có hàm lượng atorvastatin bằng hoặc nhỏ hơn 10 mg.

Xác định hàm lượng atorvastatin trong mỗi viên bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký tương tự trong phần Định lượng.