

Dung dịch thử: Cho một viên vào bình định mức 50 ml, thêm 3 ml nước, để viên rã và phân tán trong nước, thêm 20 ml methanol (TT), lắc siêu âm, thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,54 g amoni acetat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid acetic (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - pha động A (50 : 50).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) và 0,9 g natri hydroxyd (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH dung dịch đến 6,8 bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng 40 mg atorvastatin cho vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml methanol (TT), lắc kỹ, siêu âm để hòa tan, để nguội, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch. Lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Cân một lượng atorvastatin calci chuẩn tương đương với 40 mg atorvastatin cho vào bình định mức 50 ml, hòa tan trong methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lấy 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử có giá trị khi hiệu lực cột không nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của pic atorvastatin không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, trong chế phẩm dựa vào 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.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát hoặc ở nhiệt độ phòng.

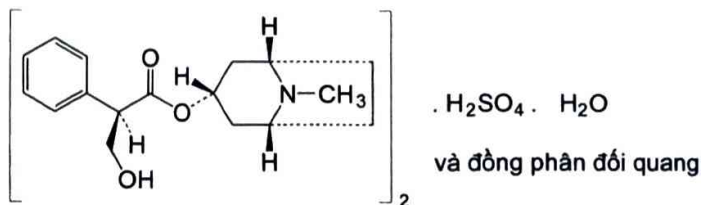
Loại thuốc

Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.

ATROPIN SULFAT



$C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

P.t.l: 695

Atropin sulfat là bis[(1R,3r,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2RS)-3-hydroxy-2-phenyl propanoat] sulfat monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: C, D, E, F.

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực.

C. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 5 ml dung dịch acid picric 1 % (TT). Lọc, rửa tủa bằng nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h. Tủa chảy ở nhiệt độ từ 174 °C đến 179 °C (Phụ lục 6.7).

D. Thêm 0,2 ml acid nitric bốc khói (TT) vào khoảng 1 mg chế phẩm và bốc hơi trong cách thủy tới khô. Hòa tan cẩn trọng 2 ml acetone (TT), thêm 0,1 ml dung dịch kali hydroxyd 3 % trong methanol (TT). Màu tím xuất hiện.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

F. Chế phẩm phải cho phản ứng của alcaloid (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 0,60 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải có pH từ 4,5 đến 6,2 (Phụ lục 6. 2).

Góc quay cực

Từ -0,50° đến +0,05° (Phụ lục 6.4).

Cân chính xác khoảng 2,5 g chế phẩm, hòa tan trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Đo trong ống dài 2 dm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 3,5 g natri dodecylsulfat (TT) trong 606 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,7 % đã được điều chỉnh đến pH 3,3 bằng dung dịch acid phosphoric 0,05 M (TT), trộn dung dịch thu được với 320 ml acetonitril (TT).
Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 24 mg chế phẩm vào pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất B chuẩn của atropin vào dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan atropin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, D, E, F, G và H) có trong một lọ chuẩn bằng 1 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg acid tropic (TT) (tạp chất C) vào pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	95	5
2 - 20	95 → 70	5 → 30

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo atropin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất A, D, E, F, G và H. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với atropin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,67; tạp chất D khoảng 0,73; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,89; tạp chất H khoảng 0,93; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất A khoảng 1,7.

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 B với pic atropin ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,6; tạp chất C là 0,6.

Tạp chất E, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic 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, B, C, D, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích

pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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 diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1R,3r,5S)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-phenylpropenoat (apoatropin).

Tạp chất B: (1R,3r,5S)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2R)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (noratropin).

Tạp chất C: Acid (2R)-3-hydroxy-2-phenylpropanoic (acid tropic).

Tạp chất D: (1R,3S,5R,6R)-6-Hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (6-hydroxy-hyoscyamin).

Tạp chất E: (1S,3R,5S,6R)-6-Hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (7-hydroxy-hyoscyamin).

Tạp chất F: (1R,2R,4S,5S,7s)-9-Methyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yl (2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (hyoscin).

Tạp chất G: (1R,3r,5S)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2R)-2-hydroxy-3-phenylpropanoat (littorin).

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

Nước

2,0 % đến 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9), phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm vào 30 ml acid acetic khan (TT), làm ấm dung dịch nếu cần. Để nguội. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) và xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 67,68 mg C₃₄H₄₈N₂O₁₀S.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc ức chế đối giao cảm.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt dạng thuốc nước và thuốc mỡ, thuốc tiêm, viên nén.