https://nhathuocngocanh.com/

không nhỏ hơn 10.000; hệ số đối xứng của pic favipiravir không lớn hơn 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Acid favipiravir: Diện tích pic tương ứng với tạp acid favipiravir không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Tạp đơn khác (trừ các tạp sau: 6-cloro-3-hydroxy-amid; 6-bromo-3-hydroxy-amid; 6-fluoro-3-hydroxy-nitril): Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ các tạp sau: 6-cloro-3-hydroxy-amid; 6-bromo-3-hydroxy-amid; 6-fluoro-3-hydroxy-nitril) không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được 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 kali dihydrophosphat 0,2 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % - acetonitril - nước* (100 : 40 : 860).

Hỗn hợp dung môi: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % - acetonitril - nước* (25 : 100 : 875).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Cân chính xác 5 viên, thêm 40 ml *acetonitril (TT)* và 40 ml hỗn hợp dung môi, lắc đến khi viên rã hoàn toàn. Thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ 200 ml và lắc 20 min. Lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ 3 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được bằng hỗn hợp dung môi để được dung dịch có chứa 40 µg/ml favipiravir.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg favipiravir chuẩn và hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của favipiravir khoảng 13 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic favipiravir không nhỏ hơn 8000; hệ số đối xứng của pic favipiravir không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic favipiravir thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_5H_4FN_3O_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic favipiravir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_5H_4FN_3O_2$ trong favipiravir chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

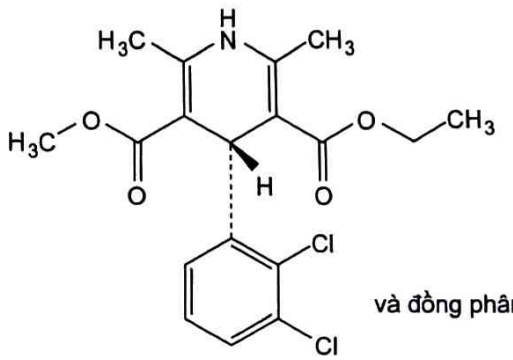
Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

FELODIPIN



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ P.t.l: 384,3

Felodipin là 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol khan, methanol và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm, phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 361 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 361 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 238 nm từ 0,34 đến 0,36.

C. Hòa tan 250 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 25 ml *dung dịch acid percloric 1 M (TT)*. Thêm 20 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (TT)*, để yên 15 min. Thêm 6 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*. Lắc

https://nhathuocngocanh.com/

với 50 ml *methylen clorid (TT)*. Lấy lớp dưới, bay hơi đến khô trên cách thủy, dưới luồng khí nitrogen (cắn này cũng được sử dụng cho phép thử Tạp chất liên quan). Hòa tan khoảng 20 mg cắn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *methanol (TT)*.
Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 273 nm.
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - cyclohexan* (40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg felodipin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg nifedipin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5 ml với dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, huỳnh quang và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách ra rõ ràng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Độ hấp thụ ánh sáng
Không được quá 0,10 ở bước sóng 440 nm (Phụ lục 4.1). Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 chứa 0,8 g/L acid phosphoric và 8 g/L natri dihydrophosphat (20 : 40 : 40).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 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. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg cắn thu được trong phép thử định tính C (tạp chất A) và 25 mg felodipin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg felodipin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất B và C) trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của felodipin.
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo felodipin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B và C.
Thời gian lưu tương đối so với felodipin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,4.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic felodipin không nhỏ hơn 2,5.
Để tính hàm lượng các tạp chất sử dụng nồng độ felodipin trong dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất B: Không được quá 0,5 %.
Tạp chất C: Không được quá 0,5 %.
Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.
Tổng tạp: Không được quá 1,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: Ethyl methyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất B: Dimethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất C: Diethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 25 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 25 ml *dung dịch acid percloric 1 M (TT)*. Thêm 0,05 ml *dung dịch ferroin (TT)* và chuẩn độ từ từ bằng *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* cho đến khi mất màu hồng.
1 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 19,21 mg $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

https://nhathuocngocanh.com/

Loại thuốc
Thuốc chẹn kênh calci.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI FELODIPIN

Là viên nén giải phóng kéo dài chứa felodipin.
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 felodipin, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch chứa 1 % *polysorbat 80 (TT)* trong *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 1 h; 4 h; 8 h.
Cách tiến hành:
Tiến hành định lượng felodipin đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 6,9 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 400 ml *nước*, thêm 8,0 ml *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)* và pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch đệm* (2 : 1 : 2).
Dung dịch thử: Sau mỗi thời gian hòa tan quy định, lấy ra 10 ml dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm. Sau đó bổ sung thêm môi trường hòa tan vào cốc bằng với thể tích đã lấy ra.
Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 20 mg felodipin chuẩn, thêm *methanol (TT)*, siêu âm trong 2 min và để nguội. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml (nồng độ 0,2 mg/ml).
Dung dịch chuẩn: Pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch chuẩn gốc bằng môi trường hòa tan tùy thuộc vào hàm lượng felodipin của viên theo *Bảng 1*:

Bảng 1 - Pha dung dịch chuẩn

Hàm lượng felodipin trên nhãn (mg)	Thể tích dung dịch chuẩn gốc (ml)	Thể tích bình định mức (ml)
10	10	100
5	5	100
2,5	2,5	100

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 40 µl.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng (k') không nhỏ hơn 5; số đĩa lý thuyết tính trên pic felodipin không nhỏ hơn 1500; hệ số đối xứng của pic felodipin không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic felodipin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Yêu cầu: Phần trăm felodipin ghi trên nhãn đã hòa tan ở mỗi thời điểm phải đáp ứng yêu cầu trong *Bảng 2*:

Bảng 2 - Phần trăm felodipin ghi trên nhãn đã hòa tan ở mỗi thời điểm

Thời gian (h)	Lượng felodipin hòa tan
1	5 % - 30 %
4	45 % - 70 %
8	Không dưới 80 %

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch đệm, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng với bước sóng phát hiện là 254 nm.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,2 mg/ml tạp chất A chuẩn của felodipin trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,02 mg/ml tạp chất A chuẩn của felodipin.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa 2 mg/ml felodipin chuẩn trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 15,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (4) thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch thử: Cân ít nhất 10 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg felodipin vào bình định mức 100 ml. Thêm 40 ml *acetonitril (TT)* và 20 ml *methanol (TT)*, siêu âm 5 min. Thêm 30 ml dung dịch đệm, lắc cơ học 30 min, sau đó để nguội về nhiệt độ phòng rồi thêm dung dịch đệm đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được ở tốc độ cao trong 15 min, lấy dịch trong và tiếp tục lọc qua màng lọc 0,5 µm, bỏ 4 ml dịch lọc đầu.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và (5).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic felodipin và pic tạp chất A của felodipin ít nhất là 1,5 và số đĩa lý thuyết tính trên pic felodipin không nhỏ hơn 1500. Thời gian lưu tương đối của tạp chất A của felodipin và felodipin lần lượt là 0,75 và 1,0).