https://nhathuocngocanh.com/

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu với thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của pic chính. *Giới hạn:* Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %); tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch *natri lauryl sulfat (TT)* 1 % trong *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được nếu cần với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng fenofibrat chuẩn, hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat tương đương với nồng độ fenofibrat của dung dịch thử.
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.
Tính lượng fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}ClO_4$ của fenofibrat chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

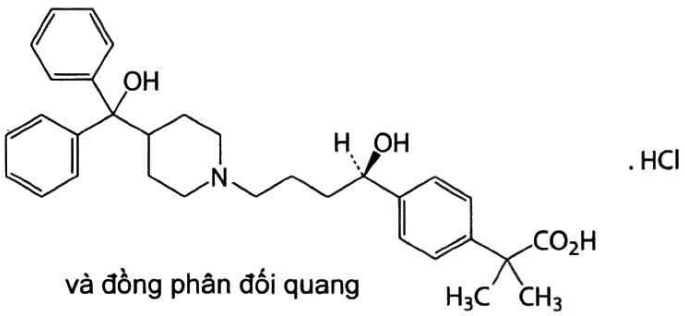
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric* (70 : 30).
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g fenofibrat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, để nguội và thêm pha động vừa đủ đến định mức. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fenofibrat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat khoảng 0,1 mg/ml.
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 286 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 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, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic fenofibrat không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết tính trên pic fenofibrat không được nhỏ hơn 3000.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic fenofibrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}ClO_4$ của fenofibrat chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng
100 mg, 200 mg.

FEXOFENADIN HYDROCLORID



$C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ P.t.l: 538,1

Fexofenadin hydroclorid là acid 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxyl-4[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl] phenyl]-2-metylpropanoic hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột đa hình màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, rất khó tan trong aceton.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của fexofenadin hydroclorid chuẩn (Phụ lục 4.2). Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *methanol (TT)*, bốc hơi đến cắn và đo phổ phần cắn.
B. Hòa tan 30 mg mẫu thử trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol - nước*, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 2 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Dung dịch phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

https://nhathuocngocanh.com/

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (20 : 80).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1,15 ml *acid acetic băng (TT)* bằng 900 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 4,0 ± 0,1 bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng tiếp dung dịch thu được 10 lần nữa với pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan toàn bộ lượng tạp chất B chuẩn của fexofenadin có trong một lọ chuẩn bằng dung dịch thử, pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *silica gel BC dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang.*

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký gấp1,2 lần thời gian lưu của fexofenadin.

Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của tạp chất B so với fexofenadin (thời gian lưu khoảng 20 min) là 0,7. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic fexofenadin và tạp chất B ít nhất bằng 3,0.

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất B nhân với 1,3 không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm - triethylamin (350 : 650 : 3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,64 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* và 0,84 g *natri perclorat (TT)* vào *nước*, điều chỉnh pH đến 2,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước.*

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và dung dịch đệm.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 25,0 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg chất đối chiếu fexofenadin hydroclorid bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng tới 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1,0 mg tạp chất A của fexofenadin và 1,0 mg tạp chất C của fexofenadin trong 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 200,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký: Với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (3), thời gian chạy sắc ký bằng 6 lần thời gian lưu của fexofenadin; với dung dịch đối chiếu (2) thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của fexofenadin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành chạy sắc ký với dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic fexofenadin và tạp chất A ít nhất bằng 10.

Thời gian lưu tương đối so với fexofenadin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất D khoảng 2,3 và tạp chất C khoảng 3,2.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 1,4.

Giới hạn:

Tạp chất A, C, D: Diện tích của từng pic, đã hiệu chỉnh nếu cần, tương ứng với tạp chất A, C, D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất chưa định danh: Đối với mỗi tạp chất, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích của các pic tạp chất không không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 2-[4-[4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butanoyl]phenyl]-2-methylpropanoic.

Tạp chất B: Acid 2-[3-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-methylpropanoic.

Tạp chất C: (1*RS*)-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]-1-[4-(1-methylethyl) phenyl]butan-1-ol.

Tạp chất D: methyl 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-methyl-propanoat.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp của *nước* và *methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12,0 ml dung dịch thử theo phương pháp 2. Dùng 5,0 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

https://nhathuocngocanh.com/

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *methanol khan (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml. Dùng 1,0 ml của dung dịch này để thử.

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

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch đệm, hỗn hợp dung môi, điều kiện sắc ký và chuẩn bị các dung dịch như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1) với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của fexofenadin.
Tính hàm lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl trong fexofenadin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng histamin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN FEXOFENADIN

Là viên nén chứa fexofenadin hydroclorid.
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 fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg fexofenadin, thêm 80 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M (TT)*, lắc để hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 259 nm ± 1 nm và phải phù hợp với phổ của dung dịch fexofenadin hydroclorid chuẩn có cùng nồng độ pha trong *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M (TT)*.
B. Trong phần 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 hydrocloric 0,001 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch acid, dung dịch đệm, dung môi pha mẫu, pha động, dung dịch chuẩn gốc và điều kiện sắc ký: Như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với pha động để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ fexofenadin hydroclorid trong dung dịch thử.
Dung dịch thử: Lấy một thể tích thích hợp môi trường sau khi hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg fexofenadin hydroclorid trong 1 ml.
Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl của dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, 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).
Dung dịch acid, dung dịch đệm, dung môi pha mẫu, pha động, dung dịch thử gốc và *điều kiện sắc ký:* Như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử gốc ở phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động, lắc đều.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, thời gian lưu tương đối so với fexofenadin của tạp chất A khoảng 1,6; của tạp chất phân hủy decarboxylat hóa khoảng 6,7.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất A không được có diện tích pic lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,4 %).
Tạp chất phân hủy decarboxylat hóa: Diện tích của pic tương ứng với tạp chất phân hủy decarboxylat hóa chia cho 1,1 không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,15 %),
Từng tạp đơn khác không được có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %).
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 của dung dịch đối chiếu (0,05 %).