

VIÊN NÉN SIMVASTATIN

Bỏ qua tất cả 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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (tenivastatin).

Tạp chất B: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-(acetyloxy)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất C: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất D: (2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]ethyl]-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl(3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat.

Tạp chất E: Lovastatin.

Tạp chất F: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl (2*R*)-2-methylbutanoat (epilovastatin).

Tạp chất G: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbut-3-enoat.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Lấy 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không; 60 °C; 3h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành với các điều kiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm simvastatin, C₂₅H₃₈O₅, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng C₂₅H₃₈O₅ trong simvastatin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu không sử dụng chất chống oxy hóa, bảo quản trong khí nitrogen và trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất ức chế HMG CoA reductase; thuốc điều hòa lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

VIÊN NÉN SIMVASTATIN

Là viên nén chứa simvastatin.

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 simvastatin, C₂₅H₃₈O₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic simvastatin 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 dung dịch đệm pH 7,0.

Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 30 g natri laurylsulfat (TT) và 9,36 g natri dihydrophosphat (TT) trong 6000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng và thể tích tiêm 20 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan simvastatin chuẩn trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ simvastatin trong dung dịch thử.

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

Tính lượng simvastatin, C₂₅H₃₈O₅, 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 của C₂₅H₃₈O₅ trong simvastatin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng simvastatin, C₂₅H₃₈O₅, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch acid phosphoric loãng: Pha loãng 1 ml acid phosphoric (TT) thành 1000 ml bằng nước.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric loãng (45 : 55).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric loãng (90 : 10).

Dung dịch C: Hòa tan 1,4 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch amoniac loãng (TT).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch C (60 : 40).

Dung dịch thử: Dung dịch có nồng độ simvastatin khoảng 1,5 mg/ml, được chuẩn bị như sau: Cân chính xác một lượng bột viên (được trộn đều từ ít nhất 20 viên) vào một bình định mức dung tích thích hợp. Thêm dung môi pha mẫu đến khoảng 60 % thể tích bình, siêu âm 5 min (thỉnh thoảng lắc xoay tròn để tránh đọng bột viên ở đáy bình). Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ vài mililít dịch lọc đầu.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan simvastatin chuẩn và tenivastatin calci chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ simvastatin 7,5 µg/ml và tenivastatin 15 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan simvastatin chuẩn và lovastatin chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ simvastatin 0,02 mg/ml và lovastatin 0,02 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 10 °C.

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	100	0
38	100	0
40	65	35
50	65	35
70	0	100
90	0	100
92	100	0
100	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp ít nhất 3 lần thời gian lưu của simvastatin.

Thời gian lưu tương đối so với simvastatin: Tenivastatin khoảng 0,43; lovastatin khoảng 0,63; epilovastatin khoảng 0,66; methylen simvastatin khoảng 0,80; tenivastatin methyl ester khoảng 1,14; acetyl simvastatin khoảng 1,54; anhydro simvastatin khoảng 1,59; tạp chất D của simvastatin khoảng 2,30.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic simvastatin

và pic lovastatin không nhỏ hơn 8,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic simvastatin không lớn hơn 1,5.

Tính hàm lượng tenivastatin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tenivastatin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng tenivastatin trong tenivastatin calci chuẩn.

Tính hàm lượng tạp đơn khác, nếu có, trong chế phẩm dựa vào diện tích các pic tạp chất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic simvastatin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của simvastatin chuẩn.

Giới hạn:

Tenivastatin (tạp chất A): Không được quá 1,0 %.

Tạp đơn khác (trừ các tạp chất định danh nêu trên): Không được quá 0,5 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 2,0 %.

Các tạp chất sau đây là các tạp chất xuất hiện trong quá trình tổng hợp, đã được kiểm soát ở dược chất và không phải báo cáo hoặc tính vào tổng tạp chất để đánh giá đối với thành phẩm: Lovastatin (tạp chất E), epilovastatin (tạp chất F), methylen simvastatin (tạp chất G), tenivastatin methyl ester, acetyl simvastatin (tạp chất B), anhydro simvastatin (tạp chất C), tạp chất D.

Ghi chú:

Tenivastatin methylester: Methyl(3R,5R)-7-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 4,4 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid phosphoric (TT) hoặc bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml và lắc đều.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (65 : 35). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch A: Thêm 3,0 ml acid acetic băng (TT) vào 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml và lắc đều.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch A (8 : 2).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan simvastatin chuẩn trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 mg/ml.

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 100 mg simvastatin vào bình định mức 1000 ml, thêm 700 ml dung môi pha mẫu, siêu âm trong 10 min (thỉnh thoảng lắc xoay tròn để tránh đọng bột viên ở đáy bình), để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm. Sử dụng detector diode array trong khoảng bước sóng từ 190 nm đến 300 nm cho Định tính B.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic simvastatin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic simvastatin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{25}H_{38}O_5$ trong simvastatin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

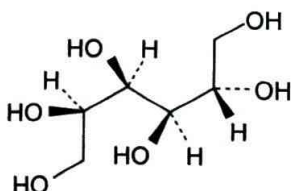
Loại thuốc

Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg, 40 mg.

SORBITOL



$C_6H_{14}O_6$

P.t.l: 182,2

Sorbitol là D-glucitol (D-sorbitol), phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_6H_{14}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng.

Rất dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự như thời gian lưu và kích thước của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml anhydrid acetic (TT) và 0,5 ml pyridin (TT) bằng cách làm nóng, để yên 10 min. Đổ hỗn hợp trên vào 25 ml nước, để

yên trong nước đá 2 h và lọc. Lấy tủa, kết tinh lại trong một lượng nhỏ ethanol 96 % (TT) và sấy khô trong chân không, điểm chảy của tủa thu được phải từ 98 °C đến 104 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Propanol - ethyl acetat - nước (70 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg sorbitol chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn, 25 mg sorbitol chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun dung dịch acid 4 - aminobenzoic (TT). Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun dung dịch natri periodat 0,2 %. Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết tách rõ ràng riêng biệt.

D. Góc quay cực riêng từ +4,0° đến +7,0° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 5,00 g chế phẩm và 6,4 g dinatri tetraborat (TT) trong 40 ml nước, để yên 1 h, thỉnh thoảng lắc, và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước. Lọc nếu cần.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ dẫn điện

Không được quá 20 µS·cm⁻¹ (Phụ lục 6.10).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ dẫn điện của dung dịch thu được, vừa đo vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Đường khử

Không được quá 0,2 % tính theo glucose.

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 6 ml nước bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội, thêm 20 ml dung dịch đồng - citrat (TT) và vài viên bi thủy tinh. Đun nóng sao cho sau 4 min thì sôi và đun sôi tiếp 3 min. Làm nguội nhanh và thêm 100 ml dung dịch acid acetic băng 2,4 % (tt/tt), 20,0 ml dung dịch iot 0,05 N (CĐ). Vừa lắc vừa thêm 25 ml hỗn