

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 thu 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.

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.

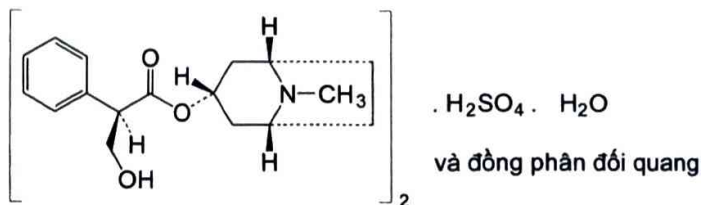
Loại thuốc

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).