

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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 μ m. 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 $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI FELODIPIN

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 μ l.

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 μ m, 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).

FENOFIBRAT

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất A trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và nồng độ của tạp chất A chuẩn trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất A không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch đệm (2 : 1 : 2).

Dung dịch đệm: Dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 6,9 mg/ml được điều chỉnh đến pH $3,0 \pm 0,05$ bằng dung dịch acid phosphoric 1 M (TT).

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 2 mg/ml felodipin chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,02 mg/ml felodipin.

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, trộn đều. Ly tâm dung dịch thu được ở tốc độ cao trong 15 min. Pha loãng 10,0 ml dịch trong thành 50,0 ml bằng pha động. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc 0,5 μm , bỏ 4 ml dịch lọc đầu.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 362 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 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 felodipin không nhỏ hơn 1500 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic felodipin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của felodipin trong viên dựa vào diện tích pic felodipin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ của felodipin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

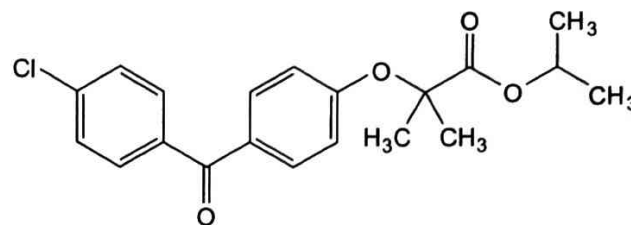
Loại thuốc

Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

FENOFIBRAT



$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$

P.t.l: 360,8

Fenofibrat là 1-methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): 79 °C đến 82 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong acetone (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) đã được trung hòa trước với chỉ thị là 0,2 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁). Dung dịch sẽ chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước được acid hóa đến pH 2,5 bằng acid phosphoric - acetonitril (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg fenofibrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg fenofibrat chuẩn, 5,0 mg tạp chất A chuẩn của fenofibrat, 5,0 mg tạp chất B chuẩn của fenofibrat và 10,0 mg tạp chất G chuẩn của fenofibrat trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 286 nm.