

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo triamcinolon acetonid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất B và C.

Thời gian lưu tương đối so với triamcinolon acetonid (thời gian lưu khoảng 16 min) của tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của tạp chất B ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất C: Diện tích pic của tạp chất C không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 9-fluoro-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (triamcinolon).

Tạp chất B: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4,14-trien-3,20-dion (Δ14-triamcinolon acetonid).

Tạp chất C: 9-fluoro-11β,21,21-trihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion (triamcinolon acetonid 21-aldehyd hydrat).

Tạp chất D: 9-cloro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion (9α-cloro triamcinolon acetonid).

Tạp chất E: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-4-en-3,20-dion (1,2-dihydrotriamcinolon acetonid).

Tạp chất F: 9-fluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (21-acetat triamcinolon acetonid).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Pha động A.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của triamcinolon acetonid.

Thời gian lưu của triamcinolon acetonid khoảng 16 min.

Tính hàm lượng phần trăm của triamcinolon acetonid, C₂₄H₃₁FO₆, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của C₂₄H₃₁FO₆ trong triamcinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

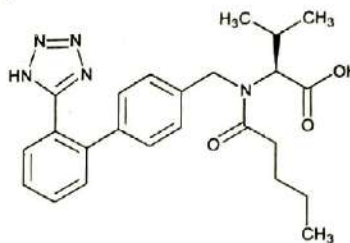
Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Kem bôi da.

VALSARTAN



C₂₄H₂₉N₅O₃

Pt.I: 435,5

Valsartan là N-[p-(o-1H-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-N-valeryl-L-valin, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₂₄H₂₉N₅O₃, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol khan, hơi tan trong methylen clorid.

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 valsartan chuẩn.

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

Độ hấp thụ

Hòa tan 1 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng 420 nm, đo trong ống dày 1 cm, không được quá 0,02.

Tạp chất A

Không được quá 1,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: n-hexan - 2-propanol - acid trifluoroacetic (850 : 150 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 1 mg/ml chế phẩm trong pha động, hòa tan bằng cách siêu âm 5 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,01 mg/ml tạp chất A chuẩn của valsartan trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,04 mg/ml tạp chất A chuẩn của valsartan và 0,04 mg/ml valsartan chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là silica gel dùng cho sắc ký được bao cellulose tris-3,5-dimethylphenyl carbamat (5 - 20 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 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 đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của valsartan và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 5 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (1).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-Valeryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-*D*-valin.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - acid acetic băng (500 : 500 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 1 μg/ml valsartan chuẩn, 1 μg/ml tạp chất B chuẩn của valsartan và 1 μg/ml tạp chất C chuẩn của valsartan trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 0,4 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 đối chiếu, độ phân giải giữa pic của valsartan và pic của tạp chất B ít nhất là 1,8; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất B từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 10,0 % và của pic valsartan từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất B và tạp chất C dựa vào diện tích pic tạp chất B và tạp chất C trên sắc ký đồ của

dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và nồng độ của tạp chất B và tạp chất C trong dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic của valsartan trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và nồng độ của valsartan trong dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Tạp chất B: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất C: Không được quá 0,1 %.

Các tạp chất khác: Từng tạp chất không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất trừ tạp chất A: Không được quá 0,3 %.

Ghi chú:

Tạp chất B: *N*-Butyryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-*L*-valin.

Tạp chất C: *N*-Valeryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-*L*-valin benzyl ester.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

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).

Pha động: Acetonitril - nước - acid acetic băng (500 : 500 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml valsartan chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm lặp lại 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valsartan không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn, tính hàm lượng valsartan, C₂₄H₂₉N₅O₃, trong chế phẩm từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₄H₂₉N₅O₃ trong valsartan chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt, tránh ẩm và nóng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp đối kháng thụ thể angiotensin II.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN VALSARTAN

Là viên nén chứa valsartan.

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 valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 6,805 g kali dihydrophosphat (TT) và 0,896 g natri hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml bằng nước. Điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 1 M (TT). Đuổi khí.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng với môi trường hòa tan nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa (L/1000) mg/ml valsartan chuẩn trong dung dịch đệm pH 6,8 [L là hàm lượng valsartan (mg) trên nhãn của viên nén]. Pha loãng với môi trường hòa tan nếu cần để được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ valsartan trong dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 250 nm. Mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Tính lượng valsartan đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{29}N_5O_3$ của valsartan chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, 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, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml

dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu. *Dung dịch thử độ nhạy:* Pha loãng dung dịch chuẩn ở mục Định lượng để thu được dung dịch chứa 0,1 µg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B của valsartan và pic valsartan ít nhất là 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valsartan từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 10,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic valsartan.

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

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %).

Bỏ qua pic tạp chất B và các tạp chất có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: *N*-Butyryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-*L*-valin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - acid acetic băng (500 : 500 : 1).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 1).

Dung dịch thử gốc: Cho 20 viên nén vào bình định mức dung tích thích hợp. Thêm nước vào bình (khoảng 10 % thể tích bình), lắc đến khi viên rã hoàn toàn (khoảng 5 min). Thêm acetonitril (TT) (khoảng 80 % thể tích bình). Lắc 30 min, sau đó siêu âm 10 min. Để nguội về nhiệt độ phòng và thêm acetonitril (TT) đến vạch, lắc đều, ly tâm.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa 0,2 mg/ml valsartan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,20 mg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 2 µg/ml tạp chất B chuẩn của valsartan và 20 µg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B của