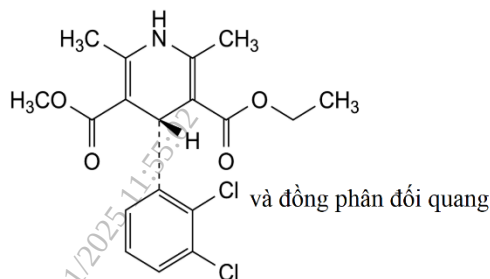


anhpt.qld\_Pham Tuan Anh\_22/01/2025 11:55:02

## **NGUYÊN LIỆU HÓA DƯỢC**

anhpt.qld\_Pham Tuan Anh\_22/01/2025 11:55:02

## FELODIPIN



$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$

P.t.l: 384,3

Felodipin là 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol khan, methanol và methylen clorid.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *methanol* (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm, phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 361 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 361 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 238 nm từ 0,34 đến 0,36.

C. Hòa tan 250 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *2-methyl-2-propanol* (TT) và 25 ml *dung dịch acid perchloric 1 M* (TT). Thêm 20 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M* (TT), để yên 15 min. Thêm 6 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 %* (TT) và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 %* (TT). Lắc với 50 ml *methylen clorid* (TT). Lấy lớp dưới, bay hơi đến khô trên cách thủy, dưới luồng khí nitrogen (cẩn này cũng được sử dụng cho phép thử Tạp chất liên quan). Hòa tan khoảng 20 mg cặn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *methanol* (TT).

Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 273 nm.

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

*Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 10 mg felodipin chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 5 mg nifedipin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5 ml với dung dịch đối chiếu (1).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, huỳnh quang và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách ra rõ ràng.

### **Độ trong và màu sắc của dung dịch**

*Dung dịch S*: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

### **Độ hấp thụ ánh sáng**

Không được quá 0,10 ở bước sóng 440 nm (Phụ lục 4.1).

Dùng dung dịch S để đo.

### **Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: *Methanol* - *acetone* - *dung dịch đệm phosphat pH 3,0 chứa 0,8 g/L acid phosphoric và 8 g/L natri dihydrophosphat* (20 : 40 : 40).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Hòa tan 50 mg cần thu được trong phép thử định tính C (tạp chất A) và 25 mg felodipin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3)*: Hòa tan 5 mg felodipin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất B và C) trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành*:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của felodipin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo felodipin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B và C.

Thời gian lưu tương đối so với felodipin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic felodipin không nhỏ hơn 2,5.

Đề tính hàm lượng các tạp chất sử dụng nồng độ felodipin trong dung dịch đối chiếu (1).

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

Tạp chất B: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất C: Không được quá 0,5 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

*Ghi chú*:

Tạp chất A: Ethyl methyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethylpyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất B: Dimethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất C: Diethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

### **Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 25 ml *2-methyl-2-propanol* (TT) và 25 ml *dung dịch acid perchloric 1 M* (TT). Thêm 0,05 ml *dung dịch ferroin* (TT) và chuẩn độ từ từ bằng *dung dịch ceri sulfat 0,1 M* (CĐ) cho đến khi mất màu hồng.

1 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M* (CĐ) tương đương với 19,21 mg  $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ .

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

**Loại thuốc**

Thuốc chẹn kênh calci.

**Chế phẩm**

Viên nén.

anhpt.qld\_Pham Tuan Anh\_22/01/2025 11:55:02