

hòa tan, lọc. Pha loãng nếu cần với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 251 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan, so sánh với dung dịch chuẩn alimemazin tartrat có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng alimemazin tartrat so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - diethylamin - cyclohexan (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g alimemazin tartrat với 10 ml hỗn hợp dung môi methanol - diethylamin (95 : 5), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch thử 200 lần với cùng hỗn hợp dung môi trên.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên (mới pha). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào còn nằm tại điểm chấm sắc ký.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri heptansulfonat (TT) 0,005 M trong hỗn hợp methanol - nước - dung dịch acid acetic 6 M (65 : 34 : 1) điều chỉnh tỷ lệ thành phần dung môi nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg alimemazin tartrat, cho vào bình định mức 100 ml, hòa tan trong pha động và thêm pha động đến vừa đủ. Lắc đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch alimemazin tartrat chuẩn 0,005 % trong pha động (0,05 mg/ml).

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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic alimemazin không được lớn hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic alimemazin từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm alimemazin tartrat, C₃₆H₄₄N₄S₂.C₄H₆O₆, trong chế phẩm dựa theo diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₃₆H₄₄N₄S₂.C₄H₆O₆ của alimemazin tartrat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

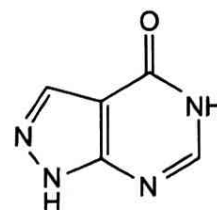
Loại thuốc

Thuốc kháng histamin H₁; thuốc an thần.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

ALOPURINOL



C₅H₄N₄O

Pt.I: 136,1

Alopurinol là 1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₅H₄N₄O, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng.

Rất khó tan trong nước và trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 alopurinol chuẩn.

B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1). Dung dịch thu được phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 250 nm và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng 231 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 231 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 250 nm phải từ 0,52 đến 0,62.

C. Hòa tan 0,3 g chế phẩm trong 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và thêm 50 ml nước. Thêm từ từ, vừa thêm vừa lắc 5 ml dung dịch bạc nitrat 4,25 % (TT). Xuất hiện tủa trắng, tủa này không tan khi cho thêm 5 ml amoniac (TT).

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethanol - dicloromethan (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong amoniac (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg alopurinol chuẩn trong amoniac (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha trước khi dùng. Bảo quản và tiêm mẫu ở 8 °C, sử dụng thiết bị tiêm mẫu tự động.

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,125 %.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng ngay thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng ngay thành 250,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của alopurinol; 5,0 mg tạp chất B chuẩn của alopurinol và 5,0 mg tạp chất C chuẩn của alopurinol trong 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng ngay thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg alopurinol chuẩn trong 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng ngay thành 250,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Các chất sẽ rửa giải theo thứ tự: Tạp chất A, tạp chất B, tạp chất C và alopurinol.

Thời gian lưu của alopurinol khoảng 10 min.

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

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn

2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ pic của tạp chất A, B và C) không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-amino-1H-pyrazol-4-carboxamid.

Tạp chất B: 5-(formylamino)-1H-pyrazol-4-carboxamid.

Tạp chất C: 5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamid.

Tạp chất D: Ethyl 5-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat.

Tạp chất E: Ethyl 5-(formylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat.

Tạp chất F: Diazan (hydrazin).

Tạp chất D và E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha trước khi dùng. Bảo quản và tiêm mẫu ở 8 °C, sử dụng thiết bị tiêm mẫu tự động.

Pha động: Methanol - dung dịch A (10 : 90).

Dung dịch A: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,125 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng ngay thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn của alopurinol và 5,0 mg tạp chất E chuẩn của alopurinol trong 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng ngay thành 100,0 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μ m).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tạp chất E.

Thời gian lưu của tạp chất D khoảng 3,6 min; tạp chất E khoảng 4,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Với những điều kiện dưới đây, bất kỳ hydrazin nào có trong mẫu thử cũng phản ứng với benzaldehyd để tạo thành benzaldehyd azin.

Pha động: 2-propanol - hexan (5 : 95).

Hỗn hợp dung môi: Methanol - dung dịch natri hydroxyd loãng (50 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 2,0 g benzaldehyd (TT) vào hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị dung dịch trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 250,0 mg chế phẩm vào 5,0 ml hỗn hợp dung môi, thêm 4 ml dung dịch A, lắc đều và để yên ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Thêm 5,0 ml hexan (TT) và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10,0 mg hydrazin sulfat (TT) trong hỗn hợp dung môi bằng siêu âm trong 2 min và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 4,0 ml dung dịch A, trộn đều rồi để yên 2,5 h ở nhiệt độ phòng. Thêm 5,0 ml hexan (TT) và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5,0 ml hỗn hợp dung môi, thêm 4,0 ml dung dịch A trộn đều rồi để yên 2,5 h ở nhiệt độ phòng. Thêm 5,0 ml hexan (TT) và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh cyanosilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm), kích thước lỗ xốp 10 nm.

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 310 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Thời gian lưu tương đối so với benzaldehyd (thời gian lưu khoảng 2,8 min): Benzaldehyd azin khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của benzaldehyd azin với pic của benzaldehyd ít nhất là 2,0; tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 20 đối với pic của benzaldehyd azin.

Giới hạn:

Tạp chất F: Diện tích pic của benzaldehyd azin trên sắc ký đồ dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (10 phần triệu hydrazin sulfat tương ứng với 2,5 phần triệu hydrazin).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 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; 105 °C).

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). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng alopurinol, C₅H₄N₄O, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng C₅H₄N₄O của alopurinol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Điều trị bệnh gút và tăng acid uric máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ALOPURINOL

Là viên nén chứa alopurinol.

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 alopurinol, C₅H₄N₄O, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có một cực đại ở bước sóng khoảng 250 nm và phù hợp về hình dạng với phổ của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g alopurinol với 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1,25 M (TT), thêm 3 ml thuốc thử phosphomolybdotungstic (TT) và 5 ml dung dịch natri carbonat 20 % (TT), màu xanh xám sẽ xuất hiện.