

INDAPAMID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng imipramin hydroclorid, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 264 là giá trị A (1 %, 1 cm) của imipramin hydroclorid ở bước sóng cực đại 250 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng imipramin hydroclorid, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao nếu cần và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 viên vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 300 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), lắc nhẹ nhàng trên máy lắc trong 30 min, thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua bông thủy tinh. Pha loãng dung dịch này với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để có dung dịch thử cuối cùng có nồng độ 0,0025 % imipramin hydroclorid. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 250 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng imipramin hydroclorid, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, có trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 264 là giá trị A (1 %, 1 cm) của imipramin hydroclorid ở bước sóng cực đại 250 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

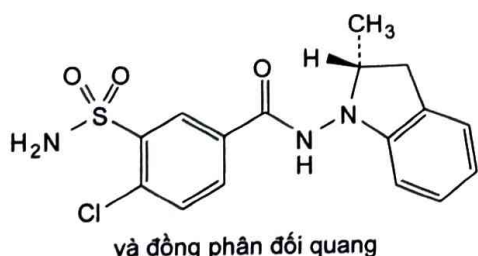
Loại thuốc

Thuốc chống trầm cảm.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 25 mg, 50 mg.

INDAPAMID



$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$

Pt.l: 365,8

Indapamid là 4-cloro-N-[(2RS)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol (96 %).

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của indapamid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng viên nén kali bromid.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với ethanol 96 % (TT). Đo phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm. Dung dịch cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 242 nm và hai vai ở bước sóng 279 nm và 287 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại trong khoảng từ 590 đến 630.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - aceton - toluen (1 : 20 : 79).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg indapamid chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indomethacin chuẩn trong 5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô 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 tương tự về vị trí, kích thước 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 2 vết tách rõ ràng.

Góc quay cực

Từ -0,02° đến +0,02° (Phụ lục 6.4).

Hoà tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol khan (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Quá trình thử được tiến hành tránh ánh sáng và chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản các dung dịch này ở 4 °C.

Pha động: Acid acetic băng - acetonitril - methanol - dung dịch natri edetat 0,02 % (0,1 : 17,5 : 17,5 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 7 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol* (1 : 1) và pha loãng thành 20,0 ml với *dung dịch natri edetat* 0,02 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg tạp chất B chuẩn của indapamid trong 3,5 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol* (1 : 1) và pha loãng thành 10,0 ml với *dung dịch natri edetat* 0,02 %. Thêm 35 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol* (1 : 1) vào 1,0 ml dung dịch trên và pha loãng thành 100,0 ml với *dung dịch natri edetat* 0,02 %.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với hỗn hợp *acetonitril - methanol - dung dịch natri edetat* 0,02 % (17,5 : 17,5 : 65). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với hỗn hợp *acetonitril - methanol - dung dịch natri edetat* 0,02 % (17,5 : 17,5 : 65).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg indapamid chuẩn trong 7 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol* (1 : 1) và pha loãng thành 20,0 ml với *dung dịch natri edetat* 0,02 %.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 25,0 mg indapamid chuẩn và 45,0 mg methylnitrosoindolin chuẩn (tạp chất A) trong 17,5 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol* (1 : 1) và pha loãng thành 50,0 ml với *dung dịch natri edetat* 0,02 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic indapamid.

Thời gian lưu của indapamid khoảng 11 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tương ứng với indapamid và tạp chất A không nhỏ hơn 4,0. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính không được nhỏ hơn 6.

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

Tạp chất B: Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-2-Methyl-1-nitroso-2,3-dihydro-1*H*-indol.

Tạp chất B: 4-Cloro-*N*-(2-methyl-1*H*-indol-1-yl)-3-sulfamoyl-benzamid.

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: *Acetonitril - tetrahydrofuran - dung dịch triethylamin* 0,15 % đã được chỉnh về pH 2,8 bằng *acid phosphoric* (7 : 20 : 73).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 1 ml *acetonitril* và pha loãng thành 10,0 ml với *nước*. Lắc 15 min. Để yên ở 4 °C trong 1 h, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch methylnitrosoindolin chuẩn (tạp chất A) 0,125 mg/l trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với *nước*. Lắc 15 min. Để yên ở 4 °C trong 1 h. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 305 nm.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu:

Tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic tạp chất A (xuất hiện ngay trước pic của indapamid) không được nhỏ hơn 3.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất phải bằng 6,7, trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất A so với đường nền; H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất A và pic indapamid so với đường nền.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn sự chênh lệch giữa diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu và diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (5 phần triệu).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

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 và dung dịch đối chiếu (3).

Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (3) không lớn hơn 1,0 %. Nếu cần, có thể điều chỉnh các thông số tích phân.

VIÊN NÉN INDAPAMID

Tính hàm lượng phần trăm indapamid, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic indapamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ trong indapamid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN INDAPAMID

Là viên nén hoặc viên bao chứa indapamid hemihydrat. 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 indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - toluen (20 : 80)

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 25 mg indapamid với 10 ml aceton (TT) trong 15 min, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha indapamid chuẩn trong aceton (TT) để được dung dịch chứa 0,25 % indapamid.

Thuốc thử 1: Hỗn hợp 10 ml dung dịch kali iodobismuthat (TT) và 20 ml acid acetic băng (TT), pha loãng tới 100 ml với nước.

Thuốc thử 2: Dung dịch natri nitrit (TT) 5 % trong hỗn hợp đồng thể tích nước và ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sau đó phun thuốc thử 1 lên bản mỏng và quan sát thêm. Phun thuốc thử 2, tiếp tục quan sát. Ở mỗi phương pháp phát hiện vết, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic indapamid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng indapamid chuẩn với methanol (TT) và pha loãng từng bước nếu cần với hỗn hợp môi trường hòa tan và methanol (TT) (99 : 1) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký và pha động như trong phần Định lượng, thể tích tiêm mẫu là 50 µl.

Tính lượng indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic indapamid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ trong indapamid chuẩn.

1 mg indapamid, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, tương đương với 1,0246 mg indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như phần Định lượng với thể tích tiêm 50 µl.

Dung dịch thử: Nghiền mịn một viên thuốc và chuyển vào bình định mức 25 ml, dùng khoảng 15 ml acetonitril (TT) để tráng rửa cối chày rồi cho vào bình định mức trên, siêu âm trong khoảng 20 min để hòa tan. Làm nguội về nhiệt độ phòng, thêm acetonitril (TT) tới vạch, lắc đều, ly tâm dung dịch thu được với tốc độ 10.000 rpm trong 10 min. Chuyển 10,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - acetonitril (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg indapamid chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml acetonitril (TT). Tiếp tục pha loãng bằng acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ indapamid tương đương hàm lượng của một viên pha trong 25 ml. Chuyển 10,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - acetonitril (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,08 g natri 1-octansulfonat (TT) trong 700 ml nước, thêm vào 10 ml acid acetic băng (TT), lắc đều.

Pha động: Dung dịch A - acetonitril (7 : 3). Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Pha indapamid chuẩn trong acetonitril (TT) để có nồng độ indapamid chính xác khoảng 0,1 mg/ml. Chuyển 10,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - acetonitril (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (bỏ vỏ bao nếu cần), tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 5 mg indapamid cho vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 25 ml acetonitril (TT), siêu âm trong khoảng 20 min để hòa tan. Làm nguội