

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	80	20
3 - 5	80 → 65	20 → 35
5 - 11	65	35
11 - 17	65 → 30	35 → 70
17 - 20	30	70
20 - 21	30 → 80	70 → 20
21 - 25	80	20

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch kiểm tra tính phù hợp hệ thống: số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic indinavir không được dưới 10.000; hệ số đối xứng của pic indinavir không được quá 1,5; và độ phân giải giữa pic của indinavir và indinavir 4-epimer phải không dưới 1,5.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, ngoại trừ pic chính và các pic xuất hiện tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, diện tích của bất kỳ pic nào khác đều không được lớn hơn 1,0 % và tổng diện tích của tất cả các pic đó không được lớn hơn 2,5 %, áp dụng theo phương pháp chuẩn hóa.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 7,5 (40 : 60).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng indinavir sulfat chuẩn, tương ứng với khoảng 50 mg indinavir vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động và lắc kỹ để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử: Lấy 20 nang, cân xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg indinavir vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic indinavir không được dưới 6000; hệ số đối xứng của pic indinavir không được lớn hơn 1,5; độ lệch

chuẩn tương đối của diện tích pic indinavir không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng indinavir, C₃₆H₄₇N₅O₄, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic indinavir thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₃₆H₄₇N₅O₄ trong indinavir sulfat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

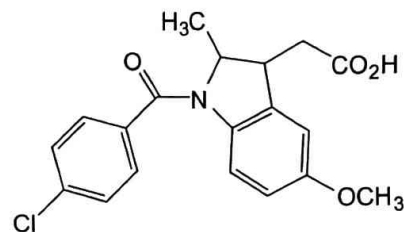
Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

400 mg.

INDOMETHACIN



C₁₉H₁₆ClNO₄

P.t.l: 357,8

Indomethacin là acid [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl] acetic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₉H₁₆ClNO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng đến vàng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của indomethacin chuẩn. Tiến hành đo mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn không kết tinh lại.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,0025 % trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 9), được đo trong khoảng bước sóng từ 300 nm đến 350 nm, cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 318 nm. A (1 %, 1 cm) ở cực đại từ 170 đến 190.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT), đun nóng nhẹ nếu cần. Lấy 0,1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch hỗn hợp mới pha gồm 1 thể tích dung dịch hydroxylamin hydroclorid (TT) 25 % và 3 thể tích dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm 2 ml dung dịch acid

hydrochloric 2 M (TT) và 1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)*, lắc đều, xuất hiện màu hồng tím.

D. Lấy 0,5 ml *dung dịch được pha như mục C*, thêm 0,5 ml *dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd (TT)*, tua tạo thành nhưng tan khi lắc. Đun nóng trên cách thủy, xuất hiện màu xanh chàm. Tiếp tục đun 5 min và làm lạnh trong nước đá 2 min, xuất hiện tua và màu chuyển sang xanh xám nhạt. Thêm 3 ml *ethanol 96 % (TT)* thu được *dung dịch trong* và có màu hồng tím.

E. Điểm chảy: 158 °C đến 162 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các *dung dịch* ngay trước khi dùng.

Pha động A: *Dung dịch chứa 5 g/L acid formic khan (TT) trong nước*.

Pha động B: *Dung dịch chứa 5 g/L acid formic khan (TT) trong acetonitril (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril - nước (50 : 50)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp *dung môi*, siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 25,0 ml với cùng *dung môi*.

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

Dung dịch đối chiếu (2): *Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chuẩn của indomethacin (tạp chất I và tạp chất J) trong hỗn hợp dung môi (nồng độ khoảng 0,002 mg/ml)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 2,1 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped ethylen-bridged phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (hybrid material)* (1,7 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 1,4 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình *dung môi* như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5,5	60	40
5,5 - 5,6	60 → 30	40 → 70
5,6 - 9	30	70

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp *tạp chuẩn* của indomethacin và sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)* để xác định pic *tạp chất I* và *tạp chất J*.

Thời gian lưu tương đối so với indomethacin (thời gian lưu khoảng 6 min): *Tạp chất I* khoảng 1,3; *tạp chất J* 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 I* và pic *tạp chất J* ít nhất là 3,0.

Để tính hàm lượng của các *tạp chất* dựa vào nồng độ của indomethacin trong *dung dịch đối chiếu (1)*.

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi *tạp chất*, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,3 %.

Bỏ qua các *tạp chất* có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-clorobenzoic.

Tạp chất B: Acid (5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetic.

Tạp chất C: 4-Cloro-*N*-(4-methoxyphenyl)benzamid.

Tạp chất D: Acid [1-(2-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất E: Acid [1-(3-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất F: 4-Cloro-*N'*-(4-clorobenzoyl)-*N*-(4-methoxyphenyl) benzohydrazid.

Tạp chất G: Acid [1-(3,4-diclorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất H: Methyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetat.

Tạp chất I: Ethyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetat.

Tạp chất J: 4-Cloro-*N'*-[[1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetyl]-*N*-(4-methoxyphenyl) benzohydrazid.

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).

Pha động A: *Dung dịch acid acetic (TT) 1 % trong nước*.

Pha động B: *Dung dịch acid acetic (TT) 1 % trong acetonitril (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril - nước (50 : 50)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp *dung môi* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg indomethacin chuẩn trong hỗn hợp *dung môi* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp *dung môi*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped solid core octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (TT)* (2,6 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình *dung môi* như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	50	50
5 - 5,5	50 → 0	50 → 100
5,5 - 8	0	100

Thời gian lưu của indomethacin khoảng 4 min.

Tính hàm lượng phần trăm indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng $C_{19}H_{16}ClNO_4$ trong indomethacin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm

Nang, thuốc nhỏ mắt, viên nén.

NANG INDOMETHACIN

Là nang cứng chứa indomethacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % 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 300 nm đến 350 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 320 nm.

B. Lắc kỹ một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 25 mg indomethacin trong 2 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Xuất hiện màu vàng tươi, phai màu nhanh.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether - acid acetic băng (100 : 3).

Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g indomethacin, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 5 min, lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch indomethacin chuẩn 0,1 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 196 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng indomethacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg indomethacin, thêm 10 ml nước và để yên trong 10 min, thỉnh thoảng lắc. Thêm 75 ml methanol (TT), lắc kỹ và pha loãng thành 100,0 ml với methanol (TT). Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch này thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).

Tính hàm lượng indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 193 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg; 75 mg.

VIÊN NÉN INDOMETHACIN

Là viên nén bao phim chứa indomethacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” mục “Viên bao” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây: