

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pregabalin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất A và D.

Thời gian lưu tương đối so với pregabalin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất D khoảng 3,0.

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 tạp chất D không nhỏ hơn 3,5.

Đề tính hàm lượng tạp chất A và D sử dụng nồng độ mỗi tạp chất trong dung dịch đối chiếu (2). Đề tính hàm lượng các tạp chất khác sử dụng nồng độ pregabalin trong dung dịch đối chiếu (1).

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

Tạp chất A: Không được quá 0,15 %.

Tạp chất chưa xác định rửa giải ra sau pregabalin: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

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

Tổng tạp chất ở phép thử A và B: Không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (4S)-4-(2-methylpropyl)pyrrolidin-2-on.

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-hydroxy-2-phenylacetic (acid mandelic).

Tạp chất D: 1-methylethyl (2RS)-2-hydroxy-2-phenylacetat.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,130 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) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan phép thử A.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của pregabalin, $C_8H_{17}NO_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic pregabalin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_8H_{17}NO_2$ trong pregabalin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

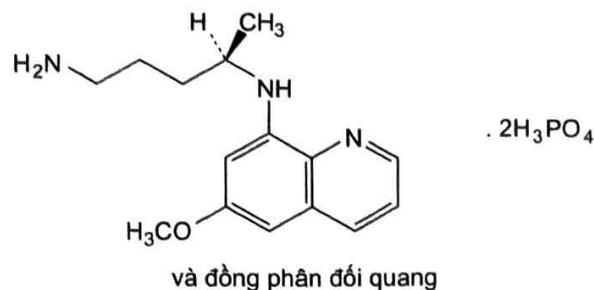
Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Nang, dung dịch uống.

PRIMAQUIN DIPHOSPHAT



$C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$

P.t.l: 455,3

Primaquin diphosphat là (4RS)-N⁴-(6-methoxyquinolin-8-yl)pentan-1,4-diamin bisphosphat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu da cam. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 200 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của primaquin diphosphat chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

Hòa tan riêng biệt 0,1 g chế phẩm và 0,1 g chất chuẩn trong 5 ml nước, thêm 2 ml dung dịch amoniac 2 M (TT), 5 ml methylen clorid (TT) và lắc. Làm khan lớp methylen clorid bằng 0,5 g natri sulfat khan (TT). Chuẩn bị mẫu trắng dùng 0,3 g kali bromid (TT). Nhỏ từng giọt một 0,1 ml lớp methylen clorid lên đĩa, để methylen clorid bốc hơi hết giữa các lần nhỏ, rồi làm khô đĩa ở 50 °C trong 2 min.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ UV-VIS (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 15 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT). Phô hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử (1) trong khoảng bước sóng từ 310 nm đến 450 nm phải cho 2 cực đại hấp thụ ở 332 nm và 415 nm. Độ hấp thụ riêng ở các cực đại này lần lượt là từ 45 đến 52 và từ 27 đến 35.

Phô hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử (2) trong khoảng bước sóng từ 215 nm đến 310 nm phải cho 3 cực đại hấp thụ ở 225 nm, 265 nm và 282 nm. Độ hấp thụ riêng ở các cực đại này lần lượt là từ 495 đến 515, từ 335 đến 350 và từ 330 đến 345.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành càng nhanh càng tốt trong điều kiện tránh ánh sáng. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Bản môg: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid (1 : 40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 5 ml nước và pha loãng thành 10 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg primaquin diphosphat chuẩn trong 5 ml nước và pha loãng thành 10 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Rửa bản mỏng trước bằng dung môi khai triển. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để 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 ứng về vị trí và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml methylen clorid (TT). Lọc nước, sau khi đã acid hóa bằng acid nitric (TT), phải cho phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Amoniac đậm đặc - methanol - hexan - methylen clorid (0,1 : 10 : 45 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,2 ml amoniac đậm đặc (TT) vào 1,0 ml dung dịch thu được và lắc với 10,0 ml pha động. Dùng lớp dịch trong ở phía dưới.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg primaquin diphosphat chuẩn trong nước và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,2 ml amoniac đậm đặc (TT) vào 1,0 ml dung dịch thu được và lắc với 10,0 ml pha động. Dùng lớp dịch trong ở phía dưới.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel dùng cho sắc ký (10 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 261 nm.

Tốc độ dòng: 3,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian ít nhất gấp 2 lần thời gian lưu của primaquin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), pic ngay trước pic chính có diện tích pic bằng khoảng 6 % so với diện tích pic chính; độ phân giải giữa pic ở ngay trước pic chính và pic chính ít

nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính.

Giới hạn:

Tổng diện tích pic của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,2000 g chế phẩm trong 40 ml acid acetic khan (TT) bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). 1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 22,77 mg $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PRIMAQUIN DIPHOSPHAT

Là viên nén chứa primaquin diphosphat.

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 primaquin diphosphat, $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 10 mg primaquin diphosphat với 5 ml nước, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 1 ml dung dịch ceri amoni sulfat 5 % trong acid nitric loãng, dung dịch có màu tím đậm.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 50 mg primaquin diphosphat với 5 ml nước, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lọc. Trung tính hóa dịch lọc bằng dung dịch acid nitric loãng (TT), dung dịch thu được cho phản ứng đặc trưng của phosphat (Phụ lục 8.1).

C. Lắc kỹ một lượng bột viên với dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ primaquin diphosphat khoảng 15 μ g/ml, lọc. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 265 nm và 282 nm.