

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,01 mg/ml prednison chuẩn trong môi trường hòa tan. Chú ý: có thể sử dụng ethanol (TT) để hòa tan prednison trước, nhưng thể tích ethanol sử dụng không được quá 5 % thể tích cuối cùng của dung dịch chuẩn.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 242 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính lượng prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{21}H_{26}O_5$ trong prednison chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn nội, dung dịch chuẩn gốc, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử gốc: Cho 1 viên nén vào bình định mức dung tích thích hợp sao cho sau khi hòa tan thu được dung dịch nồng độ 0,2 mg/ml prednison. Thêm 5 ml nước, lắc và siêu âm trong 1 min, thêm methanol (TT) khoảng 1/2 thể tích bình và siêu âm tiếp 1 min, thêm nước đến vạch. Lắc đều và lọc.

Dung dịch thử: Hút các thể tích dung dịch thử gốc và dung dịch chuẩn nội thích hợp và pha loãng bằng dung môi pha mẫu để thu được một dung dịch có chứa 20 µg/ml prednison và 11 µg/ml acetanilid. Lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Tetrahydrofuran không có peroxid - methanol - nước (250 : 62 : 688).

Dung môi pha mẫu: Methanol - nước (1 : 1).

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch chứa 110 µg/ml acetanilid trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,2 mg/ml prednison chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Hút các thể tích phù hợp dung dịch chuẩn gốc và dung dịch chuẩn nội và pha loãng bằng dung môi pha mẫu để thu được một dung dịch có chứa 20 µg/ml prednison và 11 µg/ml acetanilid. Dung dịch pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg prednison vào bình định mức 100 ml. Thêm 5 ml nước và siêu âm 1 min, thêm 50 ml methanol (TT) và siêu âm tiếp 1 min, thêm nước đến vạch. Lắc đều và lọc.

Dung dịch thử: Hút các thể tích phù hợp dung dịch thử gốc và dung dịch chuẩn nội và pha loãng bằng dung môi pha

mẫu để thu được một dung dịch có chứa 20 µg/ml prednison và 11 µg/ml acetanilid. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

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: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic prednison và pic acetanilid không nhỏ hơn 3; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic prednison và diện tích pic acetanilid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, trong chế phẩm dựa vào tỷ số giữa diện tích pic prednison và pic acetanilid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{26}O_5$ trong prednison chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

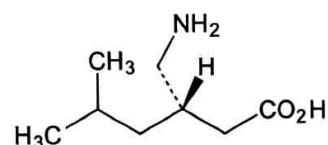
Loại thuốc

Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 20 mg.

PREGABALIN



$C_8H_{17}NO_2$

P.t.l: 159,2

Pregabalin là acid (3S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_{17}NO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong methanol, thực tế không tan trong heptan.

Định tính

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

B. Trong phần Đồng phân đối quang, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử đã tạo dẫn xuất phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu đã tạo dẫn xuất.

Đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch triethylamin 1 % (tt/tt) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (38 : 62).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Sau đó tiến hành tạo dẫn xuất như mô tả ở bên dưới.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2 mg tạp chất B chuẩn của pregabalin trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước. Thêm 1 ml dung dịch thu được vào 20 mg pregabalin chuẩn và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước. Sau đó tiến hành tạo dẫn xuất như mô tả ở bên dưới.

Tiến hành tạo dẫn xuất: Chuyển 500 µl dung dịch thử (hoặc dung dịch đối chiếu) vào lọ phản ứng, thêm 500 µl dung dịch 1-fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-alaninamid (TT) 5 g/L trong acetonitril (TT). Thêm 50 µl dung dịch natri hydrocarbonat (TT) 84 g/L. Đóng chặt lọ, trộn đều và tạo dẫn xuất bằng cách để lọ trong máy gia nhiệt ở 40 °C trong 1 h. Để dừng phản ứng tiến hành thêm 50 µl dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và trộn thật kỹ. Lấy 200 µl dung dịch đã được tạo dẫn xuất trộn đều với 800 µl pha động. Các dung dịch thu được lần lượt là dung dịch dẫn xuất thử và dung dịch dẫn xuất đối chiếu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 340 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của dẫn xuất của pregabalin.

Thời gian lưu tương đối so với dẫn xuất của pregabalin (thời gian lưu khoảng 10 min): dẫn xuất của tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất đối chiếu, độ phân giải giữa pic dẫn xuất của pregabalin và dẫn xuất của tạp chất B không nhỏ hơn 4,4.

Giới hạn:

Tạp chất B: Không được quá 0,15 %.

Ghi chú:

Tạp chất B: Acid (3R)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic (đồng phân đối quang của pregabalin).

Tạp chất liên quan

A. Tạp chất phân cực rửa giải ra trước pregabalin. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol (TT) - dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 g/L được điều chỉnh đến pH 6,3 bằng amoniac (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,100 g pregabalin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): 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 (3): Hòa tan 5 mg acid mandelic (TT) (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 5,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký thích hợp với pha động 100 % thân nước (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,3 lần thời gian lưu của pregabalin.

Thời gian lưu tương đối so với pregabalin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất C khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic pregabalin không nhỏ hơn 5,0.

Để tính hàm lượng các tạp chất sử dụng nồng độ pregabalin trong dung dịch đối chiếu (2).

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

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

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

B. Tạp chất không phân cực rửa giải ra sau pregabalin. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol (TT) - dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 g/L được điều chỉnh đến pH 6,3 bằng amoniac (55 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 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 2,5 mg tạp chất D chuẩn của pregabalin trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan lượng tạp chất A chuẩn của pregabalin có trong một lọ chuẩn (khoảng 0,25 mg) trong pha động, thêm 1,0 ml dung dịch A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký thích hợp với pha động 100 % thân nước (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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.

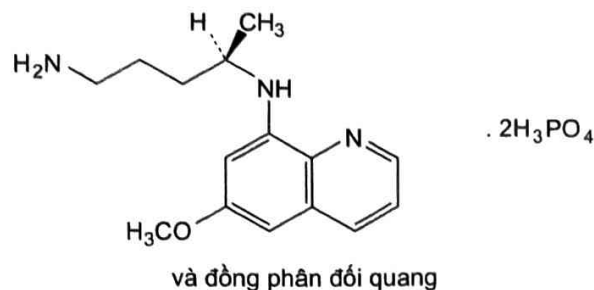
Loại thuốc

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 mỏng: Silica gel GF₂₅₄.