

CARBAMAZEPIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg captopril, thêm 5 ml ethanol 96 % (TT), lắc kỹ 5 min, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm một vài tinh thể natri nitrat (TT) và 10 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), lắc mạnh, xuất hiện màu đỏ.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Chú ý: Đuổi khí môi trường hòa tan để giảm đến mức tối thiểu tiếp xúc của captopril với không khí và phân tích mẫu ngay.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 205 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch captopril chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ trong captopril chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng captopril $C_9H_{15}NO_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Captopril disulfid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký được thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml methanol (TT) và ly tâm 15 min. Sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch captopril disulfid chuẩn 0,0030 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 2,0.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với captopril disulfid không được lớn hơn diện tích của pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp methanol - nước - acid phosphoric (550 : 450 : 0,5).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có nồng độ captopril chuẩn 0,01 % và captopril disulfid chuẩn 0,0005 % trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml pha động, để siêu âm 15 min và ly tâm. Pha loãng 5,0 ml dịch trong ở trên thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn.

Phép thử chỉ có giá trị độ phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trên sắc ký đồ thu được ít nhất là 2,0.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ của captopril chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

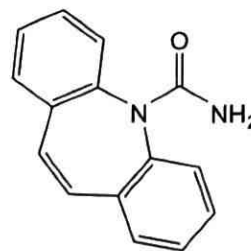
Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

12,5 mg; 25 mg.

CARBAMAZEPIN



$C_{15}H_{12}N_2O$

P.t.l: 236,3

Carbamazepin là 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{12}N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng, dạng tinh thể được chấp nhận tương tự như carbamazepin chuẩn. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, hơi tan trong aceton và ethanol 96 %.

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 carbamazepin chuẩn. Đo dưới dạng đĩa, không phải xử lý mẫu trước khi đo.
B. Điểm chảy: Từ 189 °C đến 193 °C (Phụ lục 6.7).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 1,0 g chế phẩm, thêm 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT), lắc 15 min rồi lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁) và 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD). Dung dịch có màu đỏ. Thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD), dung dịch mất màu. Thêm 0,15 ml dung dịch đỏ methyl (TT), dung dịch có màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Tetrahydrofuran - methanol (TT₂) - nước (3 : 12 : 85). Thêm 0,2 ml acid formic khan (TT) và 0,5 ml triethylamin (TT) vào 1000 ml hỗn hợp trên.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong methanol (TT₂) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Siêu âm. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (50 : 50).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 7,5 mg carbamazepin chuẩn; 7,5 mg tạp chất A chuẩn của carbamazepin và 7,5 mg iminodibenzyl (TT) (tạp chất E) trong methanol (TT₂) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (50 : 50).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 60,0 mg carbamazepin chuẩn trong methanol (TT₂) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Siêu âm. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (50 : 50).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh nitril silica gel dùng cho sắc ký (TT₁) (10 μm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của carbamazepin.

Thời gian lưu tương đối so với carbamazepin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 3,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của carbamazepin ít nhất là 1,7.

Giới hạn:

Tạp chất A, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid (10,11-dihydrocarbamazepin).

Tạp chất B: 9-methylacridin.

Tạp chất C: (5H-dibenzo[b,f]azepin-5-ylcarbonyl)ure (N-carbamoylcarbamazepin).

Tạp chất D: 5H-dibenzo[b,f]azepin (iminostilben).

Tạp chất E: 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (imi-nodibenzyl).

Tạp chất F: 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carbonyl clorid (5-clorocarbonyliminostilben).

Tạp chất G: 10-bromo-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid (10-bromocarbamazepin).

Clorid

Không được quá 140 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lắc kỹ 0,715 g chế phẩm với 20 ml nước, đun sôi trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 20 ml bằng nước. Lọc qua màng (cỡ lỗ lọc 0,8 μm). Pha loãng 10 ml dịch lọc thu được thành 15 ml bằng nước. Dùng dung dịch thu được làm dung dịch thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Lấy 2 ml dung dịch chì 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; 2 h).

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) và dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tính độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic carbamazepin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của carbamazepin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_{15}H_{12}N_2O$ trong carbamazepin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CARBAMAZEPIN

Là viên nén chứa carbamazepin.

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 carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Đun nóng một lượng bột viên tương đương với 0,1 g carbamazepin với 2 ml *acid nitric* (TT) trong cách thủy, hỗn hợp sẽ xuất hiện màu đỏ cam.

B. Cân một lượng bột thuốc và hòa tan bằng *ethanol* (TT) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg carbamazepin trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 285 nm. Độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 285 nm phải nằm trong khoảng từ 0,47 đến 0,51 (Phụ lục 4.1).

C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic carbamazepin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 24 ml dung dịch *acid hydrochloric* 10 % (TT) pha loãng thành 1000 ml với nước.

Tốc độ quay: 75 r/min (đối với hàm lượng 100 mg) hoặc 150 r/min (đối với hàm lượng 200 mg).

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ carbamazepin khoảng 6 - 15 µg/ml. Đo độ hấp thụ của các dung dịch thử thu được ở bước sóng cực đại 285 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 518 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 65 % (Q) lượng carbamazepin,

$C_{15}H_{12}N_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg carbamazepin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carbamazepin (thời gian lưu khoảng 10 min).

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

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *tetrahydrofuran* - nước (120 : 30 : 850). Thêm 0,2 ml *acid formic* (TT) và 0,5 ml *triethylamin* (TT) vào 1000 ml hỗn hợp trên.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg carbamazepin chuẩn vào bình định mức 50,0 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg carbamazepin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrid silica gel* dùng cho sắc ký.

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic carbamazepin không nhỏ hơn 5000; độ phân giải giữa pic carbamazepin và pic tạp chất liền kề ít nhất là 1,5.