

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

Tính hàm lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, trong viên dựa vào diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{12}N_2O$ trong carbamazepin chuẩn.

Bảo quản

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

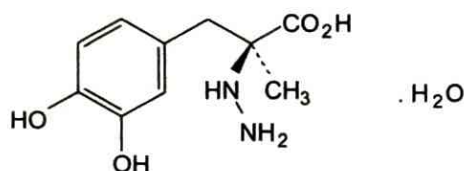
Loại thuốc

Chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg.

CARBIDOPA



$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$

P.t.l: 244,2

Carbidopa là acid (2S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic monohydrat, phải chứa từ 98,5% đến 101,0 % $C_{10}H_{14}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng ngà. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dicloromethan, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

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 carbidopa chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,85 % trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,85 % trong methanol (TT). Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 283 nm và A (1 %, 1 cm) ở 283 nm từ 135 đến 150 tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

D. Lắc mạnh khoảng 5 mg chế phẩm với 10 ml nước trong 1 min và thêm 0,3 ml dung dịch sắt (III) clorid (TT) 1,3 %. Màu xanh lục đậm xuất hiện và nhanh chóng chuyển sang màu nâu đỏ.

E. Phân tán khoảng 20 mg chế phẩm trong 5 ml nước và thêm 5 ml thuốc thử Fehling (TT). Đun nóng, màu của dung dịch chuyển thành màu nâu sẫm và xuất hiện tủa màu đỏ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 25 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_6 hoặc N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ $-26,5^\circ$ đến $-22,5^\circ$, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch nhôm clorid (TT) bằng cách lắc siêu âm cho đến khi tan hoàn toàn, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Hydrazin

Không được quá 20 phần triệu.

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

Bản mỏng: Silica gel silan hóa.

Pha động: Nước - methanol (10 : 20).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Cho vào 2 bình nón nút mài mỗi bình 25 g nhựa trao đổi anion base mạnh (TT). Thêm vào mỗi bình 150 ml nước không có carbon dioxyl (TT), để trong 30 min, thỉnh thoảng lắc. Gạn bỏ lớp dịch lỏng. Lặp lại quy trình rửa ở trên một vài lần nữa, mỗi lần với 150 ml nước không có carbon dioxyl (TT).

Lấy hai ống đong dung tích 100 ml, đường kính trong 3,5 cm đến 4,5 cm, ký hiệu ống A và B. Dùng 60 ml nước không có carbon dioxyl (TT) chuyển hết nhựa trao đổi ion trong một bình nón vào ống A. Dùng 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT) khác chuyển nhựa trao đổi ion trong bình nón còn lại vào ống B.

Cắm vào mỗi ống đong trên một ống sục khí với đầu dưới (có đường kính từ 2 mm đến 3 mm) sao cho chạm tới gần đáy ống đong. Sục nhanh khí nitrogen dùng cho sắc ký (TT) vào mỗi ống đong để tạo thành hỗn hợp đồng nhất. Sau 30 min, giữ nguyên dòng khí sục, thêm 1,0 ml dung dịch thử (1) vào ống đong A; sau 1 min, ngừng sục khí ống đong A và lọc hỗn hợp trong ống đong A qua giấy lọc đã được làm ẩm vào ống đong B, sau 1 min, ngừng sục khí ống đong B và rót ngay dung dịch này qua giấy lọc đã được làm ẩm vào một bình nón chứa hỗn hợp vừa mới được chuẩn bị gồm 1 ml dung dịch salicylaldehyd (TT) 20 % trong methanol (TT) và 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 5,5 (TT). Lắc kỹ trong 1 min và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 15 min. Dung dịch trở nên trong. Để nguội, thêm 2 ml toluen (TT) và lắc kỹ trong 2 min. Chuyển hỗn hợp vào ống li tâm và li tâm. Tách lớp toluen

vào một bình gạn dung tích 100 ml, lắc với dung dịch *natri metabisulfite* (TT) 20 % hai lần, mỗi lần 20 ml. Lắc tiếp với nước hai lần, mỗi lần 50 ml. Gạn lấy lớp toluen.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg *hydrazin sulfat* (TT) trong dung dịch *acid hydrochloric loãng* (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch *acid hydrochloric loãng* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Thực hiện trong cùng thời gian và như mô tả ở mục Dung dịch thử (2), sử dụng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thay cho 1,0 ml dung dịch thử (1). **Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 1/2 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Bắt kỳ vết nào có huỳnh quang màu vàng trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (20 phần triệu).

Tạp chất liên quan

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

Dung dịch đệm pH 2,2: Hòa tan 6,9 g *natri dihydrophosphat monohydrat* (TT) trong 900 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng cùng dung môi.

Pha động: Ethanol 96 % - dung dịch đệm pH 2,2 (7 : 93).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động, thêm 20 µl *acid hydrochloric* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

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 4 mg carbidopa dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, D, E, I và J) trong pha động, thêm 4 µl *acid hydrochloric* (TT) và pha loãng thành 2,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chất chuẩn của carbidopa (chứa tạp chất F và H) trong dung dịch đối chiếu (2) (nồng độ khoảng 0,008 mg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped ethylen-bridged octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (*hybrid material*) (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carbidopa.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, D + E, F, H, I và J.

Thời gian lưu tương đối so với carbidopa (thời gian lưu khoảng 3 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất D và E khoảng 1,9; tạp chất H khoảng 2,5; tạp chất I khoảng 3,7; tạp chất J khoảng 4,0; tạp chất F khoảng 4,4.

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 A và pic carbidopa ít nhất là 1,5; giữa pic tạp chất I và pic tạp chất J ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 30 đối với pic chính. Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của carbidopa trong dung dịch đối chiếu (1).

Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D và E là 1,5; tạp chất I là 1,5; tạp chất J là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất J: Không được quá 0,25 %.

Tổng tạp chất D và E: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất F, H, I: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic (L-methylidopa).

Tạp chất B: Methyl (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoat.

Tạp chất C: Acid (2S)-2-hydrazino-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic (3-O-methylcarbidopa).

Tạp chất D: Methyl (2S)-2-(2-cyclohexylidenhydrazino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoat.

Tạp chất E: Methyl (2S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoat.

Tạp chất F: Ethyl (2S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoat.

Tạp chất G: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)propan-2-on.

Tạp chất H: Acid (2S)-2-hydrazino-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic.

Tạp chất I: Acid (2S)-3-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic.

Tạp chất J: Acid (2S)-3-(2-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 6,9 % đến 7,9 % (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

Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 75 ml *acid acetic khan* (TT) bằng cách đun nóng nhẹ. 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 (CD) tương đương với 22,62 mg $C_{10}H_{14}N_2O_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc ức chế dopa decarboxylase.

Chế phẩm

Viên nén (phối hợp với levodopa).

CARBOMER

Carbomer là polymer có khối lượng phân tử lớn của acid acrylic liên kết chéo với alkenyl ether của đường và polyalcol, phải chứa từ 56,0 % đến 68,0 % nhóm acid carboxylic ($-COOH$) tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Trương nở trong nước và các dung môi phân cực khác sau khi phân tán và trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm có các dải hấp thụ chính tại $1710 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1454 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1414 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1245 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1172 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1115 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ và $801 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, với dải hấp thụ mạnh nhất tại $1710 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

B. Phân tán 10 g chế phẩm trong 1 L nước, điều chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Gel có độ nhớt cao tạo thành.

C. Thêm 2 ml dung dịch calci clorid 10 % (TT) vào 10 ml gel thu được ở phép thử B, vừa thêm vừa khuấy liên tục, ngay lập tức xuất hiện tủa trắng.

D. Thêm 0,5 ml dung dịch xanh thymol (TT) vào 10 ml dịch phân tán 1 % trong nước. Màu cam xuất hiện. Thêm 0,5 ml dung dịch đỏ cresol (TT) vào 10 ml dịch phân tán 1 % trong nước. Màu vàng xuất hiện.

Acid acrylic tự do

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,361 g/l, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động B: Hỗn hợp dung dịch kali dihydrophosphat 1,361 g/l - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (50 : 50).

Dung dịch thử: Trộn 0,125 g chế phẩm với dung dịch phèn chua 2,5 % và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Đun nóng hỗn dịch thu được, đồng thời lắc, ở 50 °C

trong 20 min. Sau đó lắc hỗn dịch ở nhiệt độ phòng trong 60 min. Ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 62,5 mg acid acrylic chuẩn vào dung dịch phèn chua 2,5 % và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch phèn chua 2,5 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Thể tích tiêm: 20 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 - 8	100	0
8 - 9	100 → 0	0 → 100
9 - 20	0	100

Thời gian lưu của acid acrylic: khoảng 6 min.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với acid acrylic không được có diện tích lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Benzen

Xác định dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14, hệ sắc ký A).

Dung dịch A: Hòa tan 0,100 g benzen (TT) trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng đến 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch thử: Cân 50,0 mg chế phẩm vào lọ đựng mẫu tiêm rồi thêm 5,0 ml nước và 1,0 ml dimethyl sulfoxid (TT).

Dung dịch đối chiếu: Cân 50,0 mg chế phẩm vào lọ đựng mẫu tiêm rồi thêm 4,0 ml nước và 1,0 ml dimethyl sulfoxid chuẩn và 1,0 ml dung dịch A.

Đậy kín các lọ bằng nút cao su phủ polytetrafluoroethylen và xiết chặt bằng chụp nhôm. Lắc các lọ để thu được dịch phân tán đồng nhất.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) áp dụng kỹ thuật tiêm pha hơi tĩnh với điều kiện như sau:

Nhiệt độ cân bằng: 80 °C.

Thời gian cân bằng: 60 min.

Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 90 °C.

Tiêm 1 ml pha khí của dung dịch thử và 1 ml pha khí của dung dịch đối chiếu (mỗi mẫu tiêm lặp lại 3 lần).

Tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của hiệu diện tích pic của chất phân tích trên sắc ký đồ tương ứng của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử từ 3 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 15 %.