

Tro sulfat

Từ 10,0 % đến 20,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm, nung trong chén platin.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Tá dược.

Thuốc nhuận tràng.

CARMELOSE NATRI

Carmelose natri (natri carboxymethylcellulose) là muối natri của cellulose được O-carboxymethylat hóa một phần, có chứa từ 6,5 % đến 10,8 % natri (Na), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột hoặc hạt màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm sau khi làm khô.

Thực tế không tan trong aceton, ethanol và toluen. Dễ phân tán trong nước tạo thành dung dịch keo.

Định tính

Dung dịch S: Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm đã làm khô, rắc từ từ vào 90 ml nước không có carbon dioxyd (TT) ở nhiệt độ từ 40 °C đến 50 °C, khuấy mạnh. Tiếp tục khuấy cho tới khi thu được dung dịch keo, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

A. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml dung dịch đồng sulfat 10 % (TT). Xuất hiện tủa bông màu xanh.

B. Đun sôi 5 ml dung dịch S trong vài phút. Không được có tủa tạo thành.

C. Dung dịch thu được trong phép thử Kim loại nặng cho các phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt biểu kiến

Từ 75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3)

Vừa khuấy vừa cho một lượng chính xác bột tương ứng với 2,00 g chế phẩm đã làm khô vào 50 ml nước đã được làm nóng đến 90 °C. Để nguội, pha loãng thành 100,0 ml bằng nước, khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C và tốc độ trượt là 10 s⁻¹. Nếu không thể đạt được tốc độ trượt chính xác là 10 s⁻¹ thì dùng một tốc độ hơi lớn hơn, một tốc độ hơi nhỏ hơn và dùng phép nội suy. Đối với sản phẩm có độ nhớt thấp, dùng một lượng chế phẩm cần thiết để chuẩn bị dung dịch có nồng độ ghi trên nhãn.

Natri glycolat

Không được quá 0,4 %.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 0,500 g chế phẩm đã làm khô vào một cốc thủy tinh, thêm 5 ml acid acetic (TT) và 5 ml nước. Khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn (khoảng 30 min). Thêm 80 ml aceton (TT) và 2 g natri clorid (TT). Lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng aceton (TT), rửa cốc và giấy lọc với aceton (TT), pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Để yên 24 h không được lắc. Dùng lớp chất lỏng trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g acid glycolic (TT) (đã được làm khan trước bằng phosphor pentoxyd trong chân không) vào nước trong bình định mức, thêm nước vừa đủ 1000,0 ml. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml acid acetic (TT) và để yên trong 30 min. Thêm 80 ml aceton (TT) và 2 g natri clorid (TT), pha loãng thành 100,0 ml bằng aceton (TT).

Lấy riêng biệt 2,0 ml dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, cho vào bình định mức dung tích 25 ml. Đun nóng trên cách thủy để loại aceton. Để nguội tới nhiệt độ phòng và thêm 5,0 ml dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT) vào mỗi bình. Lắc và thêm 15,0 ml dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT). Đậy bình bằng giấy nhôm và đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước và pha loãng thành 25,0 ml với acid sulfuric (TT). Trong vòng 10 min, lấy 10,0 ml mỗi dung dịch vào ống nghiệm có đáy bằng. Khi so màu, quan sát dọc theo trục ống nghiệm. Màu của dung dịch thử không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.4.5)

Lấy 2 ml dung dịch S, pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Lấy cân thu được từ phép thử tro sulfat, thêm 1 ml acid hydrocloric (TT) và bốc hơi trên cách thủy.

Hòa cân trong 20 ml nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Từ 20,0 % đến 33,3 %, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Giới hạn này tương ứng với hàm lượng natri (Na) từ 6,5 % đến 10,8 %.

Dùng 1,0 g chế phẩm tính theo chế phẩm đã làm khô, trộn với một hỗn hợp đồng thể tích acid sulfuric (TT) và nước.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Nhãn

Trên nhãn ghi độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal giây của dung dịch 20 g/L.

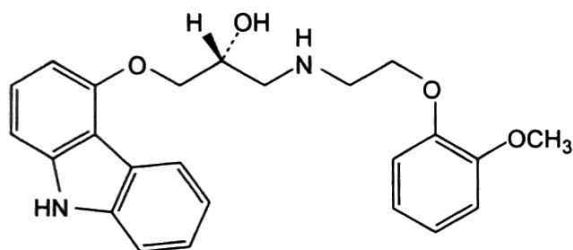
Đối với sản phẩm có độ nhớt thấp, trên nhãn cần ghi nồng độ dung dịch được dùng để xác định độ nhớt và độ nhớt tính theo milipascal giây.

Loại thuốc

Tá dược.

Thuốc nhuận tràng.

CARVEDILOL



và đồng phân đối quang

$C_{24}H_{26}N_2O_4$

P.t.l: 406,5

Carvedilol là (2RS)-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{24}H_{26}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước và các dung dịch acid loãng, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của carvedilol chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của carvedilol chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong 2-propanol (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,77 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng thành 650 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (TT), sau đó thêm 350 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động 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 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 5 mg tạp chất C chuẩn của carvedilol trong 5,0 ml pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 4,0 ml dung dịch

thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục 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 carvedilol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A và D) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 55 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo carvedilol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A và D. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với carvedilol (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 2,9; tạp chất D khoảng 3,8.

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 A và pic carvedilol ít nhất là 3,5; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic tạp chất C.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,02 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ tạp chất C) không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính 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: 1-[[[9-[2-hydroxy-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-9H-carbazol-4-yl]oxy]-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol.