

Định tính

- A. Trong phép thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
- B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong mực Định lượng phải có cùng bước sóng hấp thụ cực đại và cực tiểu khi tiến hành đo đồng thời.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄. Trước khi sử dụng, đặt bản mỏng vào bình sắc ký khác đã có sẵn một cốc chứa một lớp mỏng khoảng 25 ml dung dịch amoniac. Đậy nắp kín khoảng 30 min (chú ý không để bản mỏng tiếp xúc với dung dịch amoniac).

Dung dịch amoniac: Lấy 1 ml amoniac (TT) pha loãng thành 100 ml bằng nước, trộn đều (sử dụng trong ngày).

Dung môi khai triển: Metylen clorid - propan-1-ol (10 : 1)

Các dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng clofazimin chuẩn trong metylen clorid (TT) để được dung dịch đối chiếu (1) có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml. Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) với metylen clorid (TT) để được dung dịch đối chiếu (2) và (3) có nồng độ tương ứng khoảng 0,1 mg/ml và 0,04 mg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 500 mg clofazimin, thêm 25 ml metylen clorid (TT) và 25 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, lắc siêu âm khoảng 30 min. Lấy lớp metylen clorid và lọc qua natri sulfat khan (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, ngoài vết chính không được có vết phụ nào lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %) và tổng độ đậm của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử khi so sánh với các vết của các dung dịch đối chiếu không được lớn hơn 2,0 %.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Hòa tan một lượng bột thuốc đã được cân chính xác với metylen clorid (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml, lọc. Lấy 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT), lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác clofazimin chuẩn trong metylen clorid (TT) để được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT), lắc đều.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5 ml metylen clorid (TT) cho vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT) đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 491 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, với dung dịch mẫu trắng chuẩn bị ở trên.

Tính lượng clofazimin, C₂₇H₂₂Cl₂N₄, có trong nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của clofazimin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

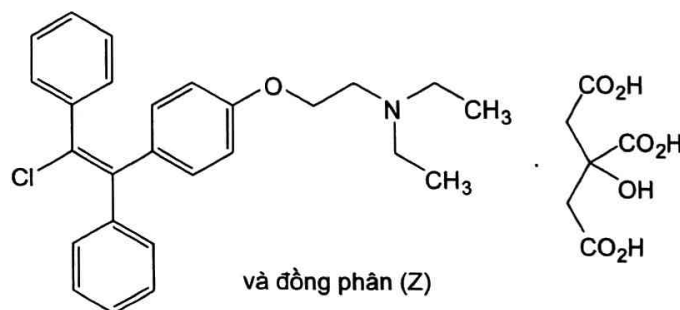
Loại thuốc

Thuốc trị bệnh phong.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

CLOMIFEN CITRAT



C₃₂H₃₆ClNO₈

P.t.l: 598,1

Clomifen citrat là 2-[4-[(1E)-2-chloro-1,2-diphenylethen-1-yl]phenoxy]-N,N-diethylethan-1-amin dihydro 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C₃₂H₃₆ClNO₈, tính theo chế phẩm khan, trong đó đồng phân Z phải chiếm từ 30,0 % đến 50,0 %.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt. Khó tan trong nước, hơi tan trong 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 clomifen citrat chuẩn.

B. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp anhydrid acetic - pyridin (1 : 5) và làm nóng trong cách thủy. Màu đỏ đậm xuất hiện.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch trong điều kiện tránh ánh sáng, sử dụng các bình thủy tinh màu nâu. Đảm bảo các dung dịch tiếp xúc ít nhất với ánh sáng cho đến khi tiến hành sắc ký.

Pha động: Acetonitril - nước - diethylamin (400 : 600 : 8); điều chỉnh pH hỗn hợp đến 6,2 bằng 1 ml đến 2 ml *acid phosphoric* (TT) cho khoảng 1 L.

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 12,5 mg clomifen chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A và C) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 233 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clomifen chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và C.

Thời gian lưu tương đối so với clomifen (thời gian lưu khoảng 14 min): Citrat khoảng 0,16; tạp chất B khoảng 0,28; tạp chất D khoảng 0,34; Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất G và H có thứ tự rửa giải chưa xác định rõ khoảng 1,44 và 1,49.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 15; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic clomifen.

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất A dựa vào nồng độ của clomifen citrat trong dung dịch đối chiếu (2) và tính hàm lượng phần trăm của các tạp đơn khác dựa vào nồng độ của clomifen citrat trong dung dịch đối chiếu (3); nhân diện tích tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 1,9.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 1,0 %.

Tạp chất C và D: Mỗi tạp chất không được quá 0,3 %.

Tạp chất B: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất G và H: Tổng hai 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 2,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-[4-[(1EZ)-1,2-diphenylethen-1-yl]phenoxy]-N,N-diethylethan-1-amin.

Tạp chất B: 4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl]phenylmethanon.

Tạp chất C: (2RS)-2-[4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl]-1,2-diphenylethan-1-on.

Tạp chất D: 2,2-bis[4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl]-1,2-diphenylethan-1-on.

Tạp chất G và H: 2-[2-cloro-4-[(1E)-2-cloro-1,2-diphenylethen-1-yl]phenoxy]-N,N-diethylethan-1-amin (Tạp chất G là đồng phân có nhiệt độ nóng chảy cao hơn, tạp chất H có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Định lượng

Clomifen citrat

Hòa tan khoảng 0,500 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương 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 59,81 mg $C_{32}H_{36}ClNO_8$.

Đồng phân Z

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trong điều kiện tránh ánh sáng, sử dụng các bình thủy tinh màu nâu. Đảm bảo các dung dịch tiếp xúc ít nhất với ánh sáng cho đến khi tiến hành sắc ký.

Pha động: Methanol - nước - triethylamin (55 : 45 : 0,3), điều chỉnh pH hỗn hợp đến 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg clomifen citrat chuẩn (chứa đồng phân E và Z) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 233 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của đồng phân Z của clomifen.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clomifen citrat chuẩn và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu để xác định pic của từng đồng phân E và Z.

Thời gian lưu tương đối so với đồng phân Z của clomifen (thời gian lưu khoảng 13 min) của đồng phân E khoảng 1,2. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic đồng phân E và pic đồng phân Z ít nhất là 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm của đồng phân Z trong chế phẩm dựa vào diện tích pic đồng phân Z thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng đồng phân Z trong clomifen citrat chuẩn.

VIÊN NÉN CLOMIFEN

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

Loại thuốc

Thuốc kháng estrogen/thuốc gây phóng noãn.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CLOMIFEN

Là viên nén chứa clomifen citrat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng clomifen citrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính tương ứng với 2 pic đồng phân Z và E trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp, bỏ vài mililit dịch lọc đầu.

Pha loãng bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ clomifen citrat khoảng 14 µg/ml. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng 232 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Tiến hành đo song song dung dịch chuẩn clomifen citrat có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử pha trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng clomifen citrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đồng phân Z

Từ 30 % đến 50 % hàm lượng clomifen citrat có trong chế phẩm.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch thử, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như ở phần Định lượng.

Tính hàm lượng phần trăm của đồng phân Z trong chế phẩm dựa vào diện tích pic đồng phân Z so với tổng diện tích pic đồng phân E và Z trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trong các bình thủy tinh màu nâu và tránh ánh sáng.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Pha động: Methanol - nước - triethylamin (55 : 45 : 0,3), điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg clomifen citrat vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 50 ml pha động, lắc siêu âm khoảng 30 min. Để nguội, thêm pha động đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch clomifen citrat chuẩn (chứa đồng phân E và Z) trong pha động có nồng độ 0,05 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 233 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của pic đồng phân E so với pic đồng phân Z khoảng 1,2; độ phân giải giữa pic đồng phân E và pic đồng phân Z không nhỏ hơn 1,5; số đĩa lý thuyết tính trên pic đồng phân E không nhỏ hơn 2000 và hệ số đối xứng của pic đồng phân E không lớn hơn 3,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mỗi đồng phân E và Z thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm clomifen citrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, trong chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic đồng phân E và Z thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ của clomifen citrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

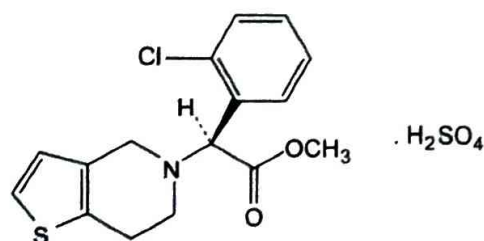
Thuốc kháng estrogen/thuốc gây phóng noãn.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

CLOPIDOGREL HYDROSULFAT

Clopidogrel bisulfat



$C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$

P.t.l: 419,9