

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

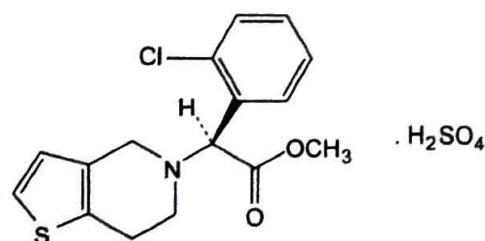
Thuốc kháng estrogen/thuốc gây phóng noãn.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

CLOPIDOGREL HYDROSULFAT

Clopidogrel bisulfat



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

P.t.l: 419,9

Clopidogrel hydrosulfat là methyl (2S)-(2-clorophenyl) [6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl]acetatsulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong methanol, thực tế không tan trong cyclohexan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: A, C, D.

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

Nếu so sánh phổ có sự sai khác thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *ethanol khan* (TT), bốc hơi các dung dịch đến khô và ghi lại phổ mới của các cần thu được (hoạt chất có thể dính vào bề mặt của dụng cụ sử dụng).

B. Góc quay cực riêng từ +54,0° đến +58,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Ethanol khan* - *heptan* (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 25,0 ml *ethanol khan* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (có chứa tạp chất B và C) trong 2,5 ml *ethanol khan* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng *heptan* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel OJ* dùng để tách các đồng phân đối quang (10 μm).

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,25 lần thời gian lưu của clopidogrel.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ

của dung dịch đối chiếu để xác định pic của tạp chất B và tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel (thời gian lưu khoảng 18 min): tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0 và tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 20 đối với pic tạp chất C.

Giới hạn:

Tạp chất C không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất C: Methyl (2R)-(2-clorophenyl)[6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl]acetat.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 5 thể tích *methanol* (TT₂) với 95 thể tích dung dịch *natri pentansulfonat monohydrat* 0,096 % (TT) đã được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: *Methanol* (TT₂) - *acetonitril* (TT₁) (5 : 95).

Dung môi pha mẫu: Pha động A - *acetonitril* (TT₁) (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 65 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của clopidogrel trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 32 mg clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất B và C) trong dung môi pha mẫu, thêm 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 3	89,5	10,5
3 - 48	89,5 → 31,5	10,5 → 68,5
48 - 68	31,5	68,5

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clopidogrel chuẩn

dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel (thời gian lưu khoảng 25 min): tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 10; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic clopidogrel.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

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 (3) (0,2 %).

Các tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (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 (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-(2-clorophenyl)[6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl]acetic.

Tạp chất B: Methyl (2S)-(2-clorophenyl)[4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-yl]acetat.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm. Thay dung môi sau mỗi lần chuẩn độ.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 10 ml acetone (TT), 10 ml methanol (TT) và 30 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tủa có thể tạo thành trong quá trình chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,99 mg của $C_{16}H_{18}ClNO_6S_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Úc chế kết tập tiểu cầu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CLOPIDOGREL

Là viên nén chứa clopidogrel bisulfat.

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 clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 75 mg clopidogrel và hòa tan trong vừa đủ 100 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc đều và lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 50 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo trong khoảng 250 nm đến 300 nm phải tương ứng với phổ của dung dịch chứa clopidogrel bisulfat chuẩn có cùng nồng độ clopidogrel được pha trong cùng dung môi.

B. 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 clopidogrel trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch thử có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 240 nm, cốc đo dày 1 cm. Tiến hành đo song song dung dịch chứa clopidogrel bisulfat chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử, được pha trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ trong clopidogrel bisulfat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.