

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một viên cho vào bình định mức dung tích 25 ml nếu là viên có hàm lượng 2 mg hoặc bình định mức dung tích 50 ml nếu là viên có hàm lượng 4 mg, thêm 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến vạch, lắc kỹ và lọc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 11,5 g amoni dihydrophosphat (TT) trong nước, thêm 1 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (20 : 80). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng clorpheniramin maleat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,08 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 4 mg clorpheniramin maleat vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải lần lượt là acid maleic, clorpheniramin. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết tính trên pic clorpheniramin không nhỏ hơn 4000.

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

Tính hàm lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic clorpheniramin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ trong clorpheniramin maleat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

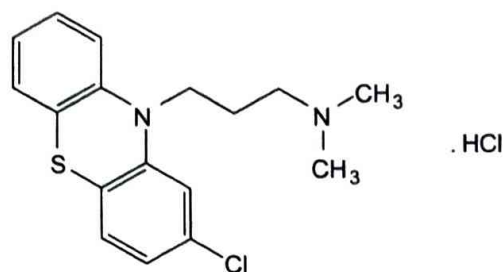
Kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg.

CLORPROMAZIN HYDROCLORID

CLORPROMAZIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$

P.t.l: 355,3

Clorpromazinhydroclorid là 3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, tính theo chế phẩm đã được làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Bị phân hủy khi tiếp xúc với ánh sáng và không khí.

Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, 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 clorpromazin hydroclorid chuẩn. Xác định bằng dung dịch chế phẩm 6,0 % trong methylen clorid (TT), sử dụng cốc đo dày 0,1 mm.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Ở dải bước sóng từ 230 nm đến 340 nm, dung dịch thu được có 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 254 nm và 306 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 254 nm từ 890 đến 960. (Chú ý: Chuẩn bị các dung dịch dưới ánh sáng dịu và đo ngay).

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

Bản mỏng: Kieselguhr G tráng sẵn. Thấm ướt bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng vào bình kín chứa dung dịch 10 % (tt/tt) phenoxyethanol (TT) và 5 % macrogol 300 (TT) trong acetone (TT) sao cho bản mỏng ngập 5 mm. Khi dung dịch thấm lên đến ít nhất 17 cm tính từ mép dưới lấy bản mỏng ra để tiến hành sắc ký ngay lập tức. Tiến hành triển khai sắc ký cùng chiều với chiều thấm ướt.

Dung môi khai triển: Hỗn hợp chứa 50 ml ether dầu hỏa (khoảng sôi 50 °C - 70 °C) (TT) và 1 ml diethylamin (TT) bão hòa phenoxyethanol (TT) (thêm 3 - 4 ml phenoxyethanol (TT) vào hỗn hợp dung dịch trên lắc đến khi có độ đục đồng nhất, gạn bỏ phần phenoxyethanol thừa).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong cloroform (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg clorpromazin hydroclorid chuẩn trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong điều kiện tránh ánh sáng tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong vài phút. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, huỳnh quang và kích thước.

Phun dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT), vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng màu với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và ổn định trong khoảng ít nhất 20 min như vết đối chiếu.

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

pH

Dung dịch chế phẩm 10 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) có pH 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và đo pH của dung dịch ngay sau khi pha.

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - dimethylamin - cyclohexan (10 : 10 : 80).

Hỗn hợp dung môi: Diethylamin - methanol (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan tạp chất F chuẩn của clorpromazin có trong 1 lọ chuẩn vào 2 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 300 μ l dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,10 chế phẩm vào hỗn hợp dung môi, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Giá trị R_f của tạp chất F khoảng 0,5, của clorpromazin khoảng 0,6. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) vết của tạp chất F và clorpromazin tách rõ ràng.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với tạp chất F không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Trộn 0,2 thể tích *thiodiethylen glycol* (TT) với 50 thể tích *acetonitril* (TT) và 50 thể tích của dung dịch *acid trifluoroacetic* 0,5 % (tt/tt) đã được điều chỉnh đến pH 5,3 bằng *tetramethyldiamin* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4 mg tạp chất D chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml dung dịch thử vào 1 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg tạp chất A chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg promazin hydroclorid chuẩn (tạp chất C) và 4 mg tạp chất E chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C và tạp chất E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với clorpromazin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 3,4.

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 D với pic của clorpromazin ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).

Các tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng hàm lượng của tất cả các tạp chất không được quá 1,0 %. Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin S-oxyd (clorpromazin sulfoxyd).

Tạp chất B: N-[3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl]-N,N,N'-trimethylpropan-1,3-diamin.

Tạp chất C: 3-(10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin (promazin).

Tạp chất D: 3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N-methylpropan-1-amin (desmethylclorpromazin).

Tạp chất E: 2-cloro-10H-phenothiazin.

Tạp chất F: 3-(4-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dung môi: Nước.

Lấy 0,25 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 0,25 ml dung dịch chỉ 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).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD) và 50 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 35,53 mg $C_{17}H_{19}ClN_2S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần; đối kháng thụ thể dopamin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, dung dịch uống, viên nén.

THUỐC TIÊM CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Là dung dịch vô khuẩn của clorpromazin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính

A. Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 0,1 g clorpromazin hydroclorid, thêm 20 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lắc đều và chiết với 25 ml ether (TT). Rửa lớp ether 2 lần, mỗi lần với 5 ml nước. Lọc dịch chiết ether qua natri sulfat khan (TT), bay hơi dịch chiết ether. Hòa cần thu được trong 1 ml cloroform (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của clorpromazin.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (trong phần Định lượng) ở khoảng bước sóng từ 220 đến 340 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở 254 nm và 306 nm.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - aceton - diethylamin (80 : 10 : 10).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm, nếu cần, với hỗn hợp methanol - diethylamin (95 : 5) để được dung dịch chứa clorpromazin hydroclorid 0,5 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 20 thể tích bằng hỗn hợp methanol - diethylamin (95 : 5).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng hỗn hợp methanol - diethylamin (95 : 5).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ một vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá 1 vết phụ có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).