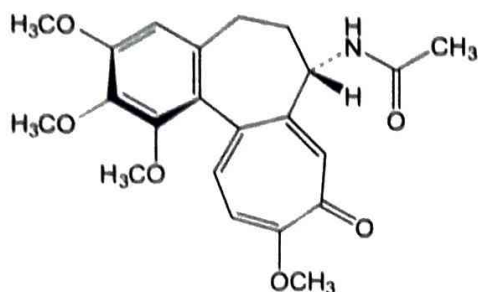


COLCHICIN



$C_{22}H_{25}NO_6$

P.t.l: 399,4

Colchicin là *N*-[(7*S*,12*aM*)-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[*a*]heptalen-7-yl]acetamid, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{25}NO_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc vô định hình, màu trắng hơi vàng. Rất tan trong nước, kết tinh lại rất nhanh từ dung dịch đậm đặc dưới dạng ngậm 1,5 phân tử nước, dễ tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong cyclohexan.

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 phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của colchicin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén kali bromid.

B. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với ethanol 96 % (TT). Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 400 nm, dung dịch thu được phải cho hai cực đại hấp thụ ở 243 nm và 350 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 243 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 350 nm phải từ 1,7 đến 1,9.

C. Thêm 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và 0,15 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT) vào 0,5 ml dung dịch S (xem ở mục Độ trong và màu sắc của dung dịch). Dung dịch có màu vàng và chuyển sang màu xanh lục sẫm khi đun sôi trong 30 s. Để nguội, thêm 2 ml methylen clorid (TT) và lắc. Lớp methylen clorid có màu vàng lục.

D. Hòa tan khoảng 30 mg chế phẩm trong 1 ml ethanol 96 % (TT), thêm 0,15 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Sẽ xuất hiện màu đỏ nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch không đổi màu hoặc chuyển sang màu xanh lục. Màu của dung dịch phải chuyển sang xanh lam khi thêm không quá 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD).

Góc quay cực riêng

Từ -235° đến -250°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 450 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % với 530 ml methanol (TT). Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm methanol (TT) đến vừa đủ 1000 ml. Điều chỉnh pH biểu kiến của dung dịch thu được đến 5,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước, và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg colchicin chuẩn dùng để kiểm tra tính thích hợp của hệ thống trong một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước, và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml với một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic colchicin.

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu tương đối của các chất so với colchicin (thời gian lưu khoảng 7 min) như sau: Tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,94; tạp chất C khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), tỷ số H_p/H_v không được nhỏ hơn 2, trong đó H_p là chiều cao so với đường nền của đỉnh pic tương ứng với tạp chất A và H_v là chiều cao so với đường nền của điểm thấp nhất trên đường cong tách pic này ra khỏi pic tương ứng với colchicin.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu

VIÊN NÉN COLCHICIN

(2) (3,5 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính và pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %); tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Colchicine

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của một hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch gốc màu đỏ, 2 ml dung dịch gốc màu vàng và 2 ml dung dịch gốc màu xanh (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Cloroform

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 10.14).

Ethyl acetat

Không được quá 6,0 % (theo khối lượng) (Phụ lục 10.14).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm bằng cách đun nóng nhẹ trong một hỗn hợp gồm 10 ml anhydrid acetic (TT) và 20 ml toluen (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). 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 39,94 mg $C_{22}H_{25}NO_6$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị bệnh gút.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN COLCHICIN

Là viên nén chứa colchicin.

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

DƯỢC ĐIỀU VIỆT NAM VI

Hàm lượng colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 20 mg colchicin nghiền với 20 ml nước, để lắng, lọc dung dịch trong phễu vào một bình chiết. Chiết với 30 ml cloroform (TT). Làm bay hơi dịch chiết cloroform tới khô bằng cách làm nóng nhẹ. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của colchicin chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch colchicin chuẩn trong nước có nồng độ tương ứng với nồng độ colchicin của dung dịch thử.

Xác định lượng colchicin được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiêm riêng biệt 50 μ l mỗi dung dịch thử và chuẩn vào hệ thống sắc ký. Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Dung dịch thử: Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn, thêm khoảng 50 ml hỗn hợp methanol (TT) và nước (1 : 1), lắc 15 min, chuyển vào trong một bình định mức có thể tích phù hợp và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 5 μ g/ml, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn colchicin đã được cân chính xác trong hỗn hợp methanol - nước (1 : 1) và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 5 μ g/ml.

Tiến hành xác định hàm lượng colchicin trong 1 viên bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha loãng 45 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,5 M với nước thành 450 ml, thêm khoảng 530 ml methanol (TT), làm nguội tới nhiệt độ phòng và thêm methanol (TT) tới vừa đủ 1000 ml. Điều chỉnh đến pH $5,5 \pm 0,05$ bằng dung dịch acid phosphoric 0,5 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn colchicin đã được cân chính xác trong hỗn hợp methanol (TT) và nước (1 : 1) và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 6 μ g/ml. Dung dịch này ổn định trong 4 tháng khi được bảo quản trong lọ kín tránh ánh sáng.