

Dung dịch thử (chuẩn bị dung dịch ngay trước khi sử dụng): Lấy 20 viên nghiền thành bột mịn. Chuyển một lượng bột viên đã được cân chính xác, tương đương với khoảng 0,6 mg colchicin vào một bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml hỗn hợp *methanol* (TT) và *nước* (1 : 1), lắc 15 min. Rửa thành bình và pha loãng đến vạch với cùng hỗn hợp dung môi, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn và ghi diện tích pic đáp ứng. Xác định hiệu năng của cột, số đĩa lý thuyết tính trên pic colchicin không nhỏ hơn 4500; thời gian lưu của pic colchicin trong khoảng từ 5,5 đến 9,5 min; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic colchicin trong các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và thử. Tính hàm lượng colchicin, C₂₂H₂₅NO₆, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng C₂₂H₂₅NO₆ của colchicin chuẩn,

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

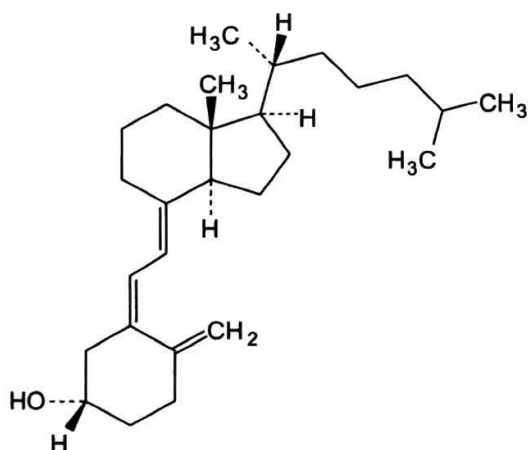
Thuốc điều trị bệnh gút.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg; 1 mg.

COLECALCIFEROL

Vitamin D₃



C₂₇H₄₄O

P.t.l: 384,6

Colecalciferol là (5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₇H₄₄O.

1 mg colecalciferol tương đương với 40.000 IU hoạt lực vitamin D chống còi xương trên chuột.

Tính chất

Tinh thể trắng hoặc gần như trắng, dễ biến đổi khi tiếp xúc với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong trimethylpentan và dầu béo, thực tế không tan trong nước.

Trong dung dịch, tùy thuộc vào nhiệt độ và thời gian mà có thể xảy ra hiện tượng chuyển đồng phân thuận nghịch thành pre-colecalciferol. Dung dịch trong các dung môi mà không có chất chống oxy hóa thì không ổn định, nên dùng ngay.

Định tính

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

Góc quay cực riêng

Từ +105° đến +112° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan nhanh không làm nóng 0,200 g chế phẩm trong ethanol không có aldehyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Góc quay cực của dung dịch được xác định trong thời gian không quá 30 min kể từ lúc pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch tránh ánh sáng và không khí, dùng ngay sau khi pha.

Pha động: Pentanol - hexan (3 : 997).

Dung dịch thử: Hòa tan không làm nóng 10,0 mg chế phẩm trong trimethylpentan (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan không làm nóng 10,0 mg colecalciferol chuẩn trong trimethylpentan (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml colecalciferol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) thành 5,0 ml bằng pha động. Đun nóng trong cách thủy ở 90 °C dưới sinh hàn hồi lưu trong 45 min và làm nguội (tạo thành pre-colecalciferol).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động. 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 × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của colecalciferol.

Thời gian lưu tương đối so với colecalciferol (thời gian lưu khoảng 19 min): Pre-colecalciferol khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của pre-colecalciferol và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

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

Các 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 (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %), bỏ qua pic của pre-colecalciferol.

Ghi chú:

Tạp chất A: (5E,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol (trans-cholecalciferol, trans-vitamin D₃).

Tạp chất B: cholesta-5,7-dien-3 β -ol (7,8-didehydrocholesterol, provitamin D₃).

Tạp chất C: 9 β ,10 α -cholesta-5,7-dien-3 β -ol (lumisterol₃).

Tạp chất D: (6E)-9,10-secocholesta-5(10),6,8(14)-trien-3 β -ol (iso-tachysterol₃).

Tạp chất E: (6E)-9,10-secocholesta-5(10),6,8-trien-3 β -ol (tachysterol₃).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng của C₂₇H₄₄O trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₂₇H₄₄O trong colecalciferol chuẩn.

Bảo quản

Colecalciferol được bảo quản trong đồ đựng kín, dưới lớp khí nitrogen, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Khi đã mở đồ đựng phải dùng ngay.

Loại thuốc

Vitamin.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc uống dạng giọt.

Viên nén calci và colecalciferol.

VIÊN NÉN COLECALCIFEROL

Là viên nén hay viên bao chứa colecalciferol.

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

Hàm lượng colecalciferol, C₂₇H₄₄O, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 400 IU vitamin D với 5 ml *cloroform không có ethanol* (TT), lọc. Thêm vào 1 ml dịch lọc 9 ml *dung dịch antimony trichlorid* (TT), màu đỏ nâu tạo thành.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động, Dung dịch chuẩn, Điều kiện sắc ký và Cách tiến hành: Như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Chuyển toàn bộ lượng bột đã nghiền mịn của 1 viên vào bình nón dung tích 50 ml, thêm 20,0 ml *methanol 90 %* (TT), đập nút, lắc đều và siêu âm 5 min. Ly tâm và lọc qua phễu xốp thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp). Nếu cần, pha loãng dịch lọc với *methanol 90 %* (TT), để thu được dung dịch có nồng độ colecalciferol khoảng 0,00005 %.

Tính hàm lượng colecalciferol trong mỗi viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₇H₄₄O của colecalciferol chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - nước (97 : 3).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch colecalciferol chuẩn 0,00005 % trong *methanol 90 %* (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 μ g colecalciferol vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol 90 %* (TT), lắc trong 5 min, rồi để siêu âm 5 min. Thêm *methanol 90 %* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc qua phễu xốp thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (Hypersil 5 ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 264 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng colecalciferol, C₂₇H₄₄O, trong viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₇H₄₄O của colecalciferol chuẩn.

Ghi chú: 1 μ g colecalciferol tương ứng với 40 IU vitamin D.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.