

bốc hơi trên cách thủy tới khô. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (TT) và 15 ml nước vào cẩn thu được, làm ẩm trong vài min. Lọc và rửa bằng nước để thu được 100,0 ml dịch lọc. Pha loãng 20,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml với nước.

Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 12,5 % đến 16,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C).

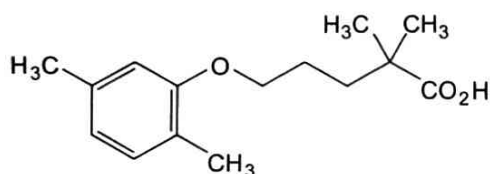
Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm vi sinh vật (Phụ lục 13.6, phương pháp đĩa thạch).

Bảo quản

Vỏ nang bảo quản tránh ẩm, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

GEMFIBROZIL



$C_{15}H_{22}O_3$

P.t.l: 250,3

Gemfibrozil là acid 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{22}O_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh dạng sập màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, rất tan trong methylen clorid, dễ tan trong ethanol và methanol.

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 gemfibrozil chuẩn.
B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ: 58 °C đến 61 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 0,49 g kali acetat (TT) trong 400 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), thêm 600 ml acetonitril (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch gemfibrozil chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất C, D và E) trong acetonitril (TT) có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg 2,5-dimethylphenol (TT) (Tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 5	100	0
5 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo gemfibrozil 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 các tạp chất C, D và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với gemfibrozil (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,5; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất I khoảng 2,0; tạp chất H khoảng 2,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic gemfibrozil và pic tạp chất C ít nhất là 6,0; độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,5; tạp chất D là 1,8; tạp chất E là 0,2; tạp chất H là 0,6.

Giới hạn:

Tạp chất E, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất A, D và H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 (2) (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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,5-dimethylphenol (p-xylol).

Tạp chất B: 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanamid.
Tạp chất C: 2-[3-(2-ethoxyethoxy)propoxy]-1,4-dimethylbenzen.
Tạp chất D: Acid 5-[3,6-dimethyl-2-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.

Tạp chất E: Acid 5-[2,5-dimethyl-4-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.

Tạp chất F: 1,4-dimethyl-2-(4-phenylbutoxy)benzen.

Tạp chất G: 1,4-dimethyl-2-(prop-2-enyloxy)benzen.

Tạp chất H: 1,3-bis(2,5-dimethylphenoxy)propan.

Tạp chất I: Methyl 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoat.

Nước

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 2,0 g chế phẩm. Sau khi làm ẩm, để yên 1 h trước khi đem đốt nóng.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 40 ml *methanol* (TT). Thêm 10 ml *nước* và 1 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 M (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn. 1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 25,03 mg $C_{15}H_{22}O_3$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều hòa lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG GEMFIBROZIL

Là nang cứng chứa gemfibrozil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 100 mg gemfibrozil với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT), lọc và hứng dịch lọc vào một ống ly tâm dung tích 50 ml, acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid sulfuric* 1,5 M (TT) đến khi tạo nhiều tủa. Ly tâm, bỏ dịch trong, rửa tủa bằng một lượng nhỏ *nước* và để khô trong không khí. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.1) của tủa thu được sau khi được làm khô bằng silica gel trong 4 h và phân tán trong kali bromid phải có các bước sóng hấp thụ

cực đại giống với các bước sóng hấp thụ cực đại của phổ hồng ngoại của gemfibrozil chuẩn được chuẩn bị tương tự. 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 chính 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 đệm phosphat* 0,2 M pH 7,5 được pha như sau: Hòa tan 545 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 5 L *nước*, thêm 131 g *natri hydroxyd* (TT) và pha loãng thành 19,5 L bằng *nước*, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *dung dịch acid phosphoric* 1 N (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT) và thêm *nước* vừa đủ 20 L.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan và lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan gemfibrozil chuẩn trong một lượng nhỏ *methanol* (TT), sau đó pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ 0,33 mg/ml (lượng *methanol* không được quá 1 % thể tích pha). Pha loãng dung dịch thu được bằng *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil thích hợp.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 276 nm.

Tính lượng gemfibrozil đã hòa tan trong nang từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 500 mg gemfibrozil vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml pha động, siêu âm và lắc 20 min. Pha loãng đến vạch bằng pha động và lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được bằng pha động thành 100,0 ml, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,05 mg/ml.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 10 lần dung dịch chuẩn bằng pha động, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,005 mg/ml.