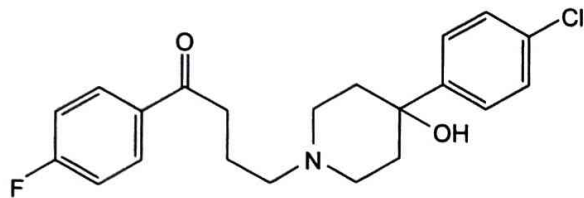


HALOPERIDOL



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$

P.t.l: 375,9

Haloperidol là 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol 96 %, methanol và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

B. Điểm chảy từ 150 °C đến 153 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel.

Dung môi khai triển: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch natri clorid 5,8 % (10 : 45 : 45).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn và 10 mg bromperidol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình chứa bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí và kích thước như vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết riêng biệt cho dù không tách rời nhau hoàn toàn.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml ethanol khan (TT). Thêm 0,5 ml dung dịch dinitrobenzen (TT) và 0,5 ml dung dịch kali hydroxyd 2 M trong ethanol (TT). Có màu tím xuất hiện và chuyển sang đỏ nâu sau 20 min.

E. Cho 0,1 g chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT). Đun nóng trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội. Hòa tan cân bằng 5 ml dung dịch acid nitric

loãng (TT) và lọc. Hòa loãng 1 ml dịch lọc bằng 1 ml nước. Dung dịch thu được cho phản ứng định tính (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch acid lactic (TT) 1,0 % (tt/tt) trong nước.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

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 A: Dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) 1,7 %.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B và D) trong 1,0 ml methanol (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất G và H) trong 1,0 ml methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 - 2	90	10
2 - 17	90 → 50	10 → 50
17 - 22	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo haloperidol 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 B và D. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo haloperidol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất G và H.

Thời gian lưu tương đối so với haloperidol (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất G khoảng 1,8; tạp chất H khoảng 2,0.

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 B và pic của haloperidol ít nhất là 3,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

Giới hạn:

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất G, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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 (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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: 1-(4-fluorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)butan-1-on.

Tạp chất B: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(2-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất C: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(3-ethyl-4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất D: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-[4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]phenyl]butan-1-on.

Tạp chất E: 4-[4-(4'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất F: 4-[4-(3'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất G: Chưa rõ cấu trúc.

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

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 và chén nung platinum.

Định lượng

Cân 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích acid acetic khan (TT) và 7 thể tích methyl ethyl keton (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), dùng 0,2 ml dung dịch 1-naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị (Phụ lục 10.6). Song song tiến hành làm mẫu trắng. 1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 37,59 mg $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

An thần.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN HALOPERIDOL

Là viên nén chứa haloperidol.

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 haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 10 mg haloperidol, thêm 10 ml nước và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc kỹ và chiết với 10 ml ether (TT). Lọc dịch chiết ether qua lớp bông, bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy cán thu được ở nhiệt độ 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cán phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của haloperidol hay với phổ của haloperidol chuẩn.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dung dịch amoni acetat - nước - 1,4-dioxan (0,5 : 20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg haloperidol với 10 ml cloroform (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cán trong 1 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng dưới dòng khí ẩm trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu cho vết rõ ràng.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Áp dụng cho viên có hàm lượng haloperidol dưới 2 mg.

Pha động: Dung dịch amoni acetat 1,0 % - acetonitril (55 : 45).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng haloperidol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,005 %.