

METHADON HYDROCLORID

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 233 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng metformin hydroclorid đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 806 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 233 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g metformin hydroclorid, lắc với 70 ml nước trong 15 min, thêm nước vừa đủ 100,0 ml và trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc này thành 100,0 ml bằng nước, trộn đều. Tiếp tục pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng có cực đại 232 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng metformin hydroclorid theo A (1 %, 1 cm). Lấy 798 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 232 nm.

Bảo quản

Ở nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

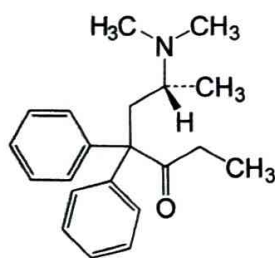
Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

500 mg, 850 mg.

METHADON HYDROCLORID



và đồng phân đối quang . HCl

$C_{21}H_{27}NO.HCl$

P.t.l: 345,9

Methadon hydroclorid là (6RS)-6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{27}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, 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 đối chiếu của methadon hydroclorid.

B. Điểm chảy: Từ 233 °C đến 236 °C (Phụ lục 6.7).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

D. Pha loãng 1 ml dung dịch S (xem cách pha ở dưới) thành 5 ml với nước và thêm 1 ml dung dịch amoniac loãng (TT). Lắc đều, để yên trong 5 min và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 25 ml với nước không có carbon dioxyl (TT). Thêm vào 10 ml dung dịch thu được 0,2 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD), dung dịch phải có màu vàng. Thêm 0,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD), dung dịch phải chuyển sang màu đỏ.

Góc quay cực

Từ -0,05° đến +0,05° (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S, dùng ống đo dài 2 dm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg imipramin hydroclorid chuẩn và 5 mg cyclobenzaprin hydroclorid chuẩn trong 100 ml methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký: Cột mao quản bằng silica nung chảy, dài 50 m, đường kính trong 0,32 mm, phủ pha tĩnh poly(dimethyl) (diphenyl)siloxan (TT) (phim dày 1,05 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng là 1 : 100.

Liner buồng tiêm: Được nhồi bông thủy tinh trơ để làm sạch đầu kim tiêm.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 4 4 - 35	150 → 250 250
Buồng tiêm		200
Detector		250

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 μ l.

Cách tiến hành:

Thời gian tiến hành sắc ký gấp 1,5 lần thời gian lưu của methadon.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (2).

Thời gian lưu tương đối của các pic so với methadon (thời gian lưu khoảng 25 min) như sau: Tạp chất E khoảng 0,44; tạp chất C khoảng 0,81; tạp chất B khoảng 0,89; tạp chất D khoảng 0,98; tạp chất A khoảng 1,14; imipramin khoảng 1,19 và cyclobenzaprin khoảng 1,24.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của imipramin và pic của cyclobenzaprin không được nhỏ hơn 3,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Các tạp chất A, B, C, D, E: Diện tích của mỗi pic tạp chất A, B, C, D và E không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp đơn khác: Mỗi tạp bất kỳ khác không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2RS)-4-imino-N,N,2-trimethyl-3,3-diphenylhexan-1-amin (isomethadon ketimin).

Tạp chất B: (4RS)-4-(dimethylamino)-2,2-diphenylpentannitril (didiavalo).

Tạp chất C: (3RS)-4-(dimethylamino)-3-methyl-2,2-diphenylbutannitril (isodidiavalo).

Tạp chất D: (5RS)-6-(dimethylamino)-5-methyl-4,4-diphenylhexan-3-on (isomethadon).

Tạp chất E: Diphenylacetonnitril.

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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) và 50 ml ethanol khan (TT). Tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Đọc thể tích giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 34,59 mg $C_{21}H_{28}ClNO$.

DUNG DỊCH METHADON HYDROCLORID ĐẬM ĐẶC

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau chủ vận opioid.

Chế phẩm

Dung dịch uống.

DUNG DỊCH METHADON HYDROCLORID ĐẬM ĐẶC

Là dung dịch thuốc uống chứa methadon hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng methadon hydroclorid, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - acid acetic băng - nước (5 : 3 : 2).

Dung dịch thử: Lắc một lượng dung dịch chế phẩm tương đương với khoảng 5 mg methadon hydroclorid với 5 ml dung dịch natri carbonat 10,6 %. Chiết bằng 5 ml cloroform (TT), sử dụng dịch chiết cloroform.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch methadon hydroclorid chuẩn 1 mg/ml pha trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở 254 nm. Sau đó phun dung dịch thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT), quan sát dưới ánh sáng thường. Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho vết tương ứng về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu khi quan sát bằng cả hai cách.

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

pH

Từ 1,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,033 M - acetonitril (60 : 40), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), lọc, lắc siêu âm để đuổi khí. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch thử: Chuyển chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg methadon hydroclorid vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng pha động đến vừa đủ, lắc đều. Hút chính xác 10,0 ml này vào bình định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động đến vừa đủ, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.