

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 1,5	95	5
1,5 - 16,5	95 → 42,5	5 → 57,5

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với metoclopramid (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic metoclopramid ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào diện tích pic của metoclopramid trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,2 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05%.

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-(acetylamino)-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid.

Tạp chất B: Methyl 4-(acetylamino)-5-cloro-2-methoxybenzoat.

Tạp chất C: Acid 4-amino-5-cloro-2-methoxybenzoic.

Tạp chất D: Methyl 4-(acetylamino)-2-methoxybenzoat.

Tạp chất E: N,N-diethylethan-1,2-diamin.

Tạp chất F: 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-hydroxybenzamid.

Tạp chất G: N'-(4-amino-5-cloro-2-methoxybenzoyl)-N,N-diethylethan-1,2-diamin N-oxid.

Tạp chất H: Acid 4-(acetylamino)-2-hydroxybenzoic.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT), thêm 5 ml anhydrid acetic (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 29,98 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

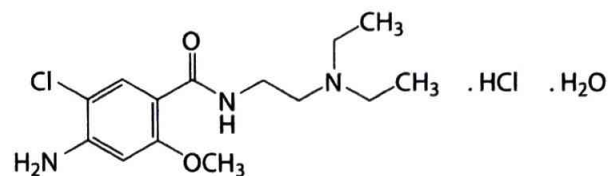
Loại thuốc

Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể dopamin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

METOCLOPRAMID HYDROCLORID



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

P.t.l: 354,3

Metoclopramid hydrochlorid là 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid hydrochlorid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 183 °C, kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của metoclopramid hydrochlorid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng viên nén (đĩa halid), dùng kali clorid (TT).

B. pH của dung dịch S (xem mục Độ trong và màu sắc của dung dịch) từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

C. Ở phần Tạp chất liên quan, quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại trước khi phun dung dịch dimethyl aminobenzaldehyd (TT), vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

D. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 2 ml với nước. Dung dịch phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 2 ml nước. Dung dịch phải cho phản ứng định tính của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

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

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel HF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - dicloromethan (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg *N,N*-diethylethylen-diamin (TT) trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. 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 (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Phun dung dịch *p*-dimethylaminobenzaldehyd (TT). Để khô bản mỏng ngoài không khí. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) mà không quan sát thấy dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành theo phương pháp 1.

Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 4,5 % đến 5,5 % (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 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và 50 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Tiến hành 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 hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 33,63 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Phòng và chống nôn.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM METOCLOPRAMID

Là dung dịch vô khuẩn của metoclopramid hydroclorid trong nước để pha tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của pic chính thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic metoclopramid thu được từ dung dịch chuẩn.

pH

Từ 2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,88 g natri hexansulfonat (TT) trong 1000 ml hỗn hợp acetonitril - nước (60 : 40), điều chỉnh tới pH 4,0 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ metoclopramid khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng chính xác metoclopramid hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 5,5 μ g/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không lớn hơn 1,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoclopramid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng mỗi tạp chất trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của mỗi tạp chất thu được từ dung dịch thử, diện tích pic của metoclopramid thu được từ dung dịch đối chiếu và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ trong metoclopramid hydroclorid chuẩn (phân tử lượng của metoclopramid là