

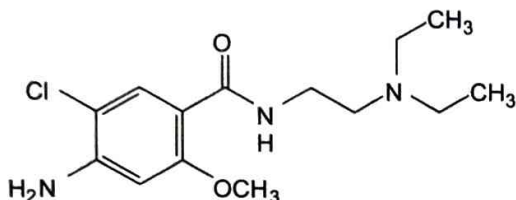
Loại thuốc

Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

METOCLOPRAMID



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$

P.t.l: 299,8

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

Tính chất

Bột mịn, đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong methylen clorid, hơi tan đến khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của metoclopramid chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu methanol (TT), bốc hơi đến khô ở nhiệt độ phòng rồi đun nóng ở 50 °C trong 1 h. Lấy các căn ghi phổ mới.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 145 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất E với các thay đổi sau:
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 40 mg metoclopramid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT). Để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất E

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄ (TT).

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg metoclopramid chuẩn và 10 mg sulpirid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg N,N-diethylethan-1,2-diamin (TT) (tạp chất E) trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT). Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng thường.

Giá trị R_F: Tạp chất E khoảng 0,2; metoclopramid khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) cho hai vết tách rõ ràng.

Giới hạn: Bất cứ vết nào tương ứng với tạp chất E trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat (TT) 0,5 %, điều chỉnh pH 7,0 bằng amoniac (TT) hoặc acid acetic (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Hỗn hợp dung môi: Pha động B - pha động A (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch tạo thành thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Trộn 1 ml dung dịch thu được với 0,1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped ethylen-bridged octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (TT) (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 37 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 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 - 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.

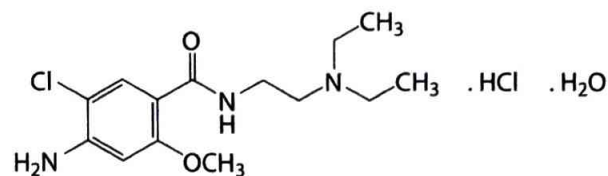
Loại thuốc

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 hydroclorid là 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid hydroclorid 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 hydroclorid 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 dioxyc (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).