

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic montelukast không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng của pic montelukast không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của montelukast, $C_{35}H_{36}ClNO_3S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic montelukast thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{35}H_{36}ClNO_3S$ trong montelukast natri chuẩn. Khối lượng phân tử của montelukast và montelukast natri lần lượt là 586,2 và 608,2.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ẩm.

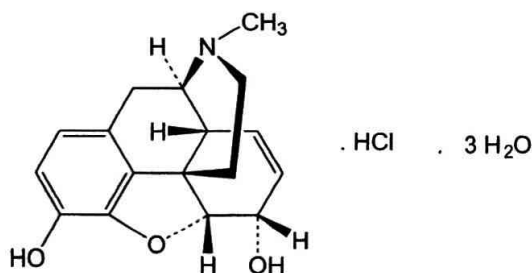
Loại thuốc

Điều trị hen.

Hàm lượng thường dùng

4 mg, 5 mg, 10 mg.

MORPHIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

P.t.l: 375,8

Morphin hydroclorid là 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol hydroclorid trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hoặc hình kim không màu hoặc khối vuông không màu, lên hoa ngoài không khí khô.

Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

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 morphin hydroclorid trihydrat chuẩn.

B. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng nước. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 285 nm và A (1 %, 1 cm) ở 285 nm khoảng từ 37 đến 43.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 298 nm và A (1 %, 1 cm) ở 298 nm từ 64 đến 72.

C. Thêm 0,5 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT) vào khoảng 1 mg chế phẩm đã được nghiền trong đĩa sứ. Màu đỏ tím sẽ xuất hiện và biến thành màu tím.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng của alcaloid (Phụ lục 8.1).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V₆ hoặc VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,2 ml.

Góc quay cực riêng

Từ -110° đến -115°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri heptansulfonat (TT) 1,01 g/l được điều chỉnh đến pH 2,6 bằng dung dịch acid phosphoric 50 % (tt/tt).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung môi pha loãng: Pha loãng 1 thể tích acid acetic (TT) thành 100 thể tích bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

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

THUỐC TIÊM MORPHIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg morphin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, E và F) trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 2,0ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở 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	85	15
2 - 35	85 → 50	15 → 50
35 - 40	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo morphin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với morphin (thời gian lưu khoảng 12,5 min): Tạp chất F khoảng 0,95; tạp chất E khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 1,9. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic morphin.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,25; tạp chất C là 0,4; tạp chất E là 0,5.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

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

Tạp chất 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 (1) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol (codein).

Tạp chất B: 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5α:4',5'α-diepoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinan-3,3',6α,6'α-tetrol(2,2'-bimorphin).

Tạp chất C: 6,7,8,14-tetrahydro-4,5α-epoxy-6-methoxy-17-methylmorphinan-3-ol (oripavin).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α,10α-triol (10S-hydroxymorphin).

Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (morphinon).

Tạp chất F: (17S)-7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol 17-oxid (morphin N-oxid).

Nước

Từ 12,5 % đến 15,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và 30 ml ethanol 96 % (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 32,18 mg $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, gây nghiện.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM MORPHIN HYDROCLORID

Là dung dịch vô khuẩn của morphin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ từ 92,5 % đến 107,5 % 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 trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic morphin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.