

khoảng 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng nằm ngang ngoài không khí trong 5 min. Tiếp tục triển khai sắc ký lần thứ 2 đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

C. Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 3 ml *aceton* (TT), thêm 0,1 ml *acid hydrocloric* (TT), màu tím đậm được tạo thành. Thêm 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M* (TT), dung dịch chuyển sang màu đỏ cam.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Hòa tan 2,25 g *natri lauryl sulfat* (TT); 0,85 g *tetrabutylamoni hydrosulfat* (TT) và 0,885 g *dinatri hydrophosphat* (TT) trong nước. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 %* (TT) và pha loãng thành 500 ml bằng nước. Trộn 35 thể tích dung dịch thu được và 65 thể tích *acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg clofazimin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của clofazimin.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clofazimin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với clofazimin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), pic của tạp chất B phải tách khỏi pic của clofazimin đến tận đường nền.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Các tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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) (0,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*,5-bis(4-Clorophenyl)-3-imino-3,5-dihydro-phenazin-2-amin.

Tạp chất B: 5-(4-Clorophenyl)-3-[(1-methylethyl)imino]-*N*-phenyl-3,5-dihydrophenazin-2-amin.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 3. Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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 0,400 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid* (TT), thêm 20 ml *aceton* (TT) và 5 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 47,34 mg C₂₇H₂₂Cl₂N₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Điều trị bệnh phong.

Chế phẩm

Nang.

NANG CLOFAZIMIN

Là nang cứng chứa clofazimin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clofazimin, C₂₇H₂₂Cl₂N₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phép thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong mục Định lượng phải có cùng bước sóng hấp thụ cực đại và cực tiểu khi tiến hành đo đồng thời.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄. Trước khi sử dụng, đặt bản mỏng vào bình sắc ký khác đã có sẵn một cốc chứa một lớp mỏng khoảng 25 ml dung dịch amoniac. Đậy nắp kín khoảng 30 min (chú ý không để bản mỏng tiếp xúc với dung dịch amoniac).

Dung dịch amoniac: Lấy 1 ml amoniac (TT) pha loãng thành 100 ml bằng nước, trộn đều (sử dụng trong ngày).

Dung môi khai triển: Metylen clorid - propan-1-ol (10 : 1)

Các dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng clofazimin chuẩn trong metylen clorid (TT) để được dung dịch đối chiếu (1) có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml. Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) với metylen clorid (TT) để được dung dịch đối chiếu (2) và (3) có nồng độ tương ứng khoảng 0,1 mg/ml và 0,04 mg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 500 mg clofazimin, thêm 25 ml metylen clorid (TT) và 25 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, lắc siêu âm khoảng 30 min. Lấy lớp metylen clorid và lọc qua natri sulfat khan (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, ngoài vết chính không được có vết phụ nào lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %) và tổng độ đậm của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử khi so sánh với các vết của các dung dịch đối chiếu không được lớn hơn 2,0 %.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Hòa tan một lượng bột thuốc đã được cân chính xác với metylen clorid (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml, lọc. Lấy 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT), lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác clofazimin chuẩn trong metylen clorid (TT) để được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT), lắc đều.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5 ml metylen clorid (TT) cho vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT) đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 491 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, với dung dịch mẫu trắng chuẩn bị ở trên.

Tính lượng clofazimin, C₂₇H₂₂Cl₂N₄, có trong nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của clofazimin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

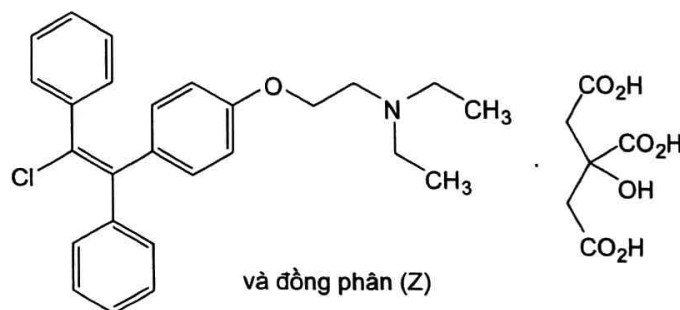
Loại thuốc

Thuốc trị bệnh phong.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

CLOMIFEN CITRAT



C₃₂H₃₆ClNO₈

P.t.l: 598,1

Clomifen citrat là 2-[4-[(1E)-2-chloro-1,2-diphenylethen-1-yl]phenoxy]-N,N-diethylethan-1-amin dihydro 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C₃₂H₃₆ClNO₈, tính theo chế phẩm khan, trong đó đồng phân Z phải chiếm từ 30,0 % đến 50,0 %.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt. Khó tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

B. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp anhydrid acetic - pyridin (1 : 5) và làm nóng trong cách thủy. Màu đỏ đậm xuất hiện.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch trong điều kiện tránh ánh sáng, sử dụng các bình thủy tinh màu nâu. Đảm bảo các dung dịch tiếp xúc ít nhất với ánh sáng cho đến khi tiến hành sắc ký.