

Tạp chất B: 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanamid.
Tạp chất C: 2-[3-(2-ethoxyethoxy)propoxy]-1,4-dimethylbenzen.
Tạp chất D: Acid 5-[3,6-dimethyl-2-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.

Tạp chất E: Acid 5-[2,5-dimethyl-4-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.

Tạp chất F: 1,4-dimethyl-2-(4-phenylbutoxy)benzen.

Tạp chất G: 1,4-dimethyl-2-(prop-2-enyloxy)benzen.

Tạp chất H: 1,3-bis(2,5-dimethylphenoxy)propan.

Tạp chất I: Methyl 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoat.

Nước

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm. Sau khi làm ẩm, để yên 1 h trước khi đem đốt nóng.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 40 ml *methanol* (TT). Thêm 10 ml *nước* và 1 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 M (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 25,03 mg $C_{15}H_{22}O_3$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều hòa lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG GEMFIBROZIL

Là nang cứng chứa gemfibrozil.

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 gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 100 mg gemfibrozil với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT), lọc và hứng dịch lọc vào một ống ly tâm dung tích 50 ml, acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid sulfuric* 1,5 M (TT) đến khi tạo nhiều tủa. Ly tâm, bỏ dịch trong, rửa tủa bằng một lượng nhỏ *nước* và để khô trong không khí. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.1) của tủa thu được sau khi được làm khô bằng silica gel trong 4 h và phân tán trong kali bromid phải có các bước sóng hấp thụ

cực đại giống với các bước sóng hấp thụ cực đại của phổ hồng ngoại của gemfibrozil chuẩn được chuẩn bị tương tự. B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm phosphat* 0,2 M pH 7,5 được pha như sau: Hòa tan 545 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 5 L *nước*, thêm 131 g *natri hydroxyd* (TT) và pha loãng thành 19,5 L bằng *nước*, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *dung dịch acid phosphoric* 1 N (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT) và thêm *nước* vừa đủ 20 L.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan và lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan gemfibrozil chuẩn trong một lượng nhỏ *methanol* (TT), sau đó pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ 0,33 mg/ml (lượng *methanol* không được quá 1 % thể tích pha). Pha loãng dung dịch thu được bằng *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil thích hợp.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 276 nm.

Tính lượng gemfibrozil đã hòa tan trong nang từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 500 mg gemfibrozil vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml pha động, siêu âm và lắc 20 min. Pha loãng đến vạch bằng pha động và lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được bằng pha động thành 100,0 ml, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,05 mg/ml.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 10 lần dung dịch chuẩn bằng pha động, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,005 mg/ml.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic gemfibrozil và pic *p*-xylenol ít nhất là 8,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch phân giải không được quá 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10.

Tính phần trăm mỗi tạp chất, nếu có, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic gemfibrozil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Giới hạn: Mỗi tạp đơn không được quá 0,17 %. Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Thêm 10 ml *acid acetic băng (TT)* vào 800 ml *methanol (TT)* trong bình định mức 1000 ml, thêm *nước* đến vạch, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg gemfibrozil vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml *methanol (TT)* và lắc để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa gemfibrozil 0,2 mg/ml và *p*-xylenol 0,05 mg/ml trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 phân giải, độ phân giải giữa pic gemfibrozil và pic *p*-xylenol ít nhất là 8,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều hòa lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

300 mg, 600 mg.

VIÊN NÉN GEMFIBROZIL

Là viên nén chứa gemfibrozil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 100 mg gemfibrozil với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lọc và hứng dịch lọc vào một ống ly tâm dung tích 50 ml, acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid sulfuric 1,5 M (TT)* đến khi tạo nhiều tòa. Ly tâm, bỏ dịch trong, rửa tòa bằng một lượng nhỏ *nước* và để khô trong không khí. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.1) của tòa thu được sau khi được làm khô bằng silica gel trong 4 h và phân tán trong kali bromid phải có các bước sóng hấp thụ cực đại giống với các bước sóng hấp thụ cực đại của phở hồng ngoại của gemfibrozil chuẩn được chuẩn bị tương tự.

B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm phosphat 0,2 M pH 7,5* được pha như sau: Hòa tan 545 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 5 L *nước*, thêm 131 g *natri hydroxyd (TT)* và pha loãng thành 19,5 L bằng *nước*, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 N (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 20 L.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan và lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan gemfibrozil chuẩn trong một lượng nhỏ *methanol (TT)*, sau đó pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ 0,33 mg/ml (lượng *methanol* không được quá 1 % thể tích pha). Pha loãng dung dịch thu được bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil thích hợp.