

VIÊN NÉN SẮT (II) SULFAT

Là viên nén bao đường chứa sắt (II) sulfat.

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

Hàm lượng sắt (II) sulfat, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương đương khoảng 0,25 g sắt (II) sulfat, thêm 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT), lắc kỹ, lọc. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) và sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng sắt (II) sulfat, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, bằng phương pháp quang phổ hấp phụ nguyên tử (Phụ lục 4.4), đo ở bước sóng 248,3 nm.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sắt chuẩn pha loãng với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) đến nồng độ thích hợp.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) đến nồng độ thích hợp.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng sắt (II) sulfat, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn.

Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 0,5 g sắt (II) sulfat cho vào bình nón 250 ml, thêm 25 ml *dung dịch acid sulfuric 10 %* (TT) và 50 ml *nước* mới đun sôi để nguội, lắc kỹ để hòa tan. Chuẩn độ ngay bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M* (CE) dùng *dung dịch ferroin sulfat* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M* (CE) tương đương với 27,80 mg $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

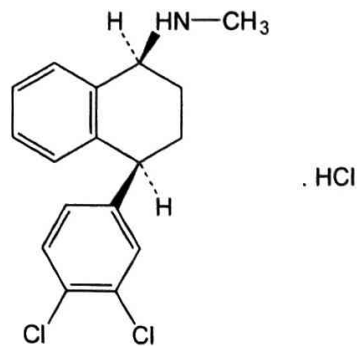
Loại thuốc

Bổ sung sắt, điều trị thiếu máu.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

SERTRALIN HYDROCLORID



$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$

P.t.l: 342,7

Sertraline hydroclorid là (1S,4S)-4-(3,4-diclorophenyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước, hơi tan hay khó tan trong ethanol khan, khó tan trong aceton và 2-propanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: A, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của sertraline hydroclorid chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau, thì tiến hành ghi lại phổ, dùng dung dịch chế phẩm và chuẩn 10 g/L trong *methylen clorid* (TT).

B. Góc quay cực riêng

Từ +38,8° đến +43,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hỗn hợp dung môi: Pha loãng 1 thể tích *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT) thành 20 thể tích bằng *methanol* (TT).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành đo ở 25 °C.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

D. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 5 ml *ethanol* (TT) và thêm 5 ml *nước*. Dung dịch thu được cho phải ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất đồng phân đối quang

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

Pha động: Trộn đều 30 thể tích *hexan* (TT) và 70 thể tích một hỗn hợp gồm: *Diethylamin* - *2-propanol* - *hexan* (1 : 25 : 975).

Hỗn hợp dung môi: Diethylamin - hexan - 2-propanol (1 : 40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sertralin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất G) trong hỗn hợp dung môi nồng độ khoảng 6,2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel AD dùng để tách đồng phân đối quang (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian chạy sắc ký: 30 min.

Thứ tự rửa giải: Sertralin, tạp chất G.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của sertralin và pic của tạp chất G ít nhất là 1,5; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic sertralin.

Giới hạn:

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất G: (1R,4R)-4-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin (sertralin enantiomer).

Tạp chất E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,0 g natri laurylsulfat (TT) trong 800 ml nước và thêm 200 ml acetonitril (TT); thêm 1,0 ml acid phosphoric (TT) và trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 1,0 g natri laurylsulfat (TT) trong 100 ml nước và thêm 900 ml acetonitril (TT); thêm 1,0 ml acid phosphoric (TT) và trộn đều.

Hỗn hợp dung môi: Pha động A - pha động B (50 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất E chuẩn của sertralin (acid mandelic) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg acid benzoic (TT) và 20 mg acid mandelic (TT) (tạp chất E) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 - 8	60	40
8 - 9	60 → 10	40 → 90
9 - 16	10	90
16 - 20	60	40

Thời gian lưu tương đối so với sertralin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất E khoảng 0,2; acid benzoic khoảng 0,3.

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 E và pic acid benzoic ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Ghi chú:

Tạp chất E: Acid (2R)-hydroxyphenylacetic (acid (R)-mandelic).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích để tính toán.

Dung dịch thử: Cho 0,250 g chế phẩm vào ống ly tâm dung tích 15 ml có nắp, thêm 2,0 ml methanol (TT) và 0,20 ml dung dịch kali carbonat 25 % (TT) và lắc xoáy 30 s. Thêm 8,0 ml methylen clorid (TT), nắp chặt và lắc xoáy 60 s. Thêm 1 g natri sulfat khan (TT), trộn đều và ly tâm trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,4 mg sertralin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C và F) trong 0,2 ml methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methylen clorid (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh polymethylphenylsiloxan (độ dày phim 1,0 μm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Tốc độ dòng: 9 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 1	200
Cột	1 - 31	200 → 260
	31 - 39	260
Buồng tiêm		250
Detector		280

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo sertralin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, C và F.

Thời gian lưu tương đối so với sertralin (thời gian lưu khoảng 24 min): Tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C và D khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 1,05; tạp chất F khoảng 1,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 15; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic sertralin.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử.

Giới hạn:

Tổng tạp chất C và D: Không được quá 0,8 %.

Tạp chất A, B, F: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,5 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*RS*,4*SR*)-4-(3,4-diclorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-amin.

Tạp chất B: (1*RS*,4*RS*)-*N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-amin.

Tạp chất C: (1*RS*,4*RS*)-4-(4-clorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất D: (1*RS*,4*RS*)-4-(3-clorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất F: (4*R*)-4-(3,4-diclorophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-on.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,00 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm - acetonitril (15 : 40 : 45).

Dung dịch đệm: Thêm từ từ 34,8 ml triethylamin (TT) vào 28,6 ml acid acetic băng (TT), vừa thêm vừa khuấy và làm nguội, và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Pha loãng 10 ml dung dịch thu được thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 55,0 mg sertralin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (4 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian lưu của sertralin: Khoảng 1,9 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của sertralin.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ trong sertralin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống trầm cảm (loại ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin).

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN SERTRALIN

Là viên nén chứa sertralin hydroclorid. 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 sertralin, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 natri acetat pH 4,5 (TT).