

Thời gian lưu tương đối, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất C	0,32	1,2	0,2
Tạp chất D*	0,34	-	0,1
Imidazol	0,49	0,3	0,2
2-methylimidazol	0,54	0,4	0,2
Ondansetron	1	-	-
Tạp chất A	1,10	0,8	0,2
Tạp chất chưa xác định	-	1,0	0,1
Tổng	-	-	0,5

* Xác định trong phép thử tạp chất D

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(Dimethylamino)methyl] -9-methyl -1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on hydroclorid.

Tạp chất C: 9-Methyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Nước

Từ 9,0 % đến 10,5 % (Phụ lục 10.3).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (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, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu, điều kiện sắc ký và yêu cầu kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Tạp chất liên quan (phương pháp 2).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của ondansetron hydroclorid, $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic ondansetron thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ trong ondansetron hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 25 °C.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT₃.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM ONDANSETRON

Là dung dịch vô khuẩn của ondansetron hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm hoặc của ondansetron trong nước để pha thuốc tiêm có thêm acid hydrocloric để hỗ trợ hòa tan.

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 ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, 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.

pH

pH của chế phẩm phải từ 3,3 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất D

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (80 : 20), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy một lượng thể tích chế phẩm tương ứng với 10 mg ondansetron vào bình định mức 25 ml và thêm pha động đến vạch, trộn đều.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,4 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron trong pha động.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,6 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron và 1 µg/ml tạp chất C chuẩn của ondansetron trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel liên kết hóa học với các nhóm nitril (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 328 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với tạp chất D khoảng 0,8; độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic tạp chất D không nhỏ hơn 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết tính trên pic tạp chất D không nhỏ hơn 400 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất D thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, nồng độ của tạp chất D chuẩn trong dung dịch đối chiếu và nồng độ của ondansetron trong thuốc tiêm (được xác định ở phần Định lượng).

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 0,12 %.

Ghi chú:

Tạp chất D: 9-Methyl-3-methylen-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (50 : 50), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy một lượng thể tích chế phẩm tương ứng với 2 mg ondansetron vào bình định mức 25 ml và thêm pha động đến vạch, trộn đều.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,6 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron và 1 µg/ml tạp chất C chuẩn của ondansetron trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh các hạt silica gel liên kết hóa học với các nhóm nitril (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl dung dịch phù hợp hệ thống và 10 µl dung dịch thử.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, thời gian lưu tương đối so với ondansetron của pic tạp chất C và tạp chất D lần lượt khoảng 0,35 và 0,37.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, nếu có bất kỳ tạp chất nào thì hàm lượng phần trăm được tính theo phương pháp chuẩn hóa diện tích pic, bỏ qua pic của tạp chất D.

Giới hạn:

Với mỗi tạp chất, trừ tạp chất D: Không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất, bao gồm cả tạp chất D (xác định trong phép thử Tạp chất D ở trên), không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(Dimethylamino)methyl]-9-methyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Tạp chất C: 9-Methyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 9,9 EU/mg ondansetron hydroclorid (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn trong pha động.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn và 50 µg/ml tạp chất A chuẩn của ondansetron trong pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, thời gian lưu tương đối so với

ondansetron của tạp chất A khoảng 1,1; độ phân giải giữa pic tạp chất A và ondansetron không nhỏ hơn 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic ondansetron không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ondansetron thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

Tính hàm lượng phần trăm của ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic ondansetron thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ trong ondansetron hydroclorid chuẩn. Khối lượng phân tử của ondansetron và ondansetron hydroclorid lần lượt là 293,36 và 329,83.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tốt nhất là thủy tinh cấp I, tránh ánh sáng, ở 2 °C - 30 °C.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT₃.

Hàm lượng thường dùng

2 mg/ml.

VIÊN NÉN ONDANSETRON

Là viên nén chứa ondansetron hydroclorid.

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

Hàm lượng ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Lấy một lượng bột viên tương đương với 100 mg ondansetron hydroclorid vào bình nón thích hợp. Thêm 50 ml ethanol 96 % (TT) và khuấy. Lọc qua màng lọc PTFE 0,45 µm vào cốc có mỏ dung tích 50 ml. Bốc hơi dung môi bằng máy cất quay. Sấy khô căn ở 105 °C trong 1 h. Dùng căn thu được để chuẩn bị viên nén với kali bromid và đo phổ hấp thụ hồng ngoại trong khoảng 3800 cm⁻¹ - 650 cm⁻¹. Chuẩn bị mẫu chuẩn tương tự mẫu thử, dùng 50 ml dung dịch chứa 2 mg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn trong ethanol 96 % (TT).

Phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử cho các dải phổ hấp thụ tại các số sóng ở khoảng 1621 cm⁻¹, 1481 cm⁻¹, 1281 cm⁻¹ và 758 cm⁻¹ tương tự mẫu chuẩn.

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: 500 ml nước, đuổi khí.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.