

Tính hàm lượng phần trăm của carbamazepin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_{15}H_{12}N_2O$ trong carbamazepin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CARBAMAZEPIN

Là viên nén chứa carbamazepin.

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 carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Đun nóng một lượng bột viên tương đương với 0,1 g carbamazepin với 2 ml *acid nitric* (TT) trong cách thủy, hỗn hợp sẽ xuất hiện màu đỏ cam.

B. Cân một lượng bột thuốc và hòa tan bằng *ethanol* (TT) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg carbamazepin trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 285 nm. Độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 285 nm phải nằm trong khoảng từ 0,47 đến 0,51 (Phụ lục 4.1).

C. 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 carbamazepin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 24 ml dung dịch *acid hydrochloric* 10 % (TT) pha loãng thành 1000 ml với nước.

Tốc độ quay: 75 r/min (đối với hàm lượng 100 mg) hoặc 150 r/min (đối với hàm lượng 200 mg).

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ carbamazepin khoảng 6 - 15 µg/ml. Đo độ hấp thụ của các dung dịch thử thu được ở bước sóng cực đại 285 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 518 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 65 % (Q) lượng carbamazepin,

$C_{15}H_{12}N_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg carbamazepin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carbamazepin (thời gian lưu khoảng 10 min).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *tetrahydrofuran* - nước (120 : 30 : 850). Thêm 0,2 ml *acid formic* (TT) và 0,5 ml *triethylamin* (TT) vào 1000 ml hỗn hợp trên.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg carbamazepin chuẩn vào bình định mức 50,0 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg carbamazepin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp *methanol* - nước (1 : 1), lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel* dùng cho sắc ký.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic carbamazepin không nhỏ hơn 5000; độ phân giải giữa pic carbamazepin và pic tạp chất liền kề ít nhất là 1,5.

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

Tính hàm lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, trong viên dựa vào diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{12}N_2O$ trong carbamazepin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

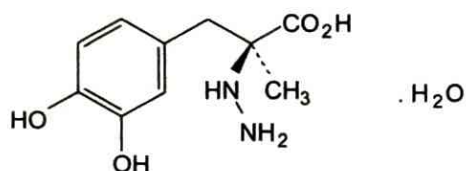
Loại thuốc

Chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg.

CARBIDOPA



$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$

P.t.l: 244,2

Carbidopa là acid (2S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic monohydrat, phải chứa từ 98,5% đến 101,0 % $C_{10}H_{14}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng ngà. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dicloromethan, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

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 carbidopa chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,85 % trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,85 % trong methanol (TT). Phổ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 283 nm và A (1 %, 1 cm) ở 283 nm từ 135 đến 150 tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

D. Lắc mạnh khoảng 5 mg chế phẩm với 10 ml nước trong 1 min và thêm 0,3 ml dung dịch sắt (III) clorid (TT) 1,3 %. Màu xanh lục đậm xuất hiện và nhanh chóng chuyển sang màu nâu đỏ.

E. Phân tán khoảng 20 mg chế phẩm trong 5 ml nước và thêm 5 ml thuốc thử Fehling (TT). Đun nóng, màu của dung dịch chuyển thành màu nâu sẫm và xuất hiện tủa màu đỏ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 25 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_6 hoặc N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ $-26,5^\circ$ đến $-22,5^\circ$, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch nhôm clorid (TT) bằng cách lắc siêu âm cho đến khi tan hoàn toàn, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Hydrazin

Không được quá 20 phần triệu.

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

Bản mỏng: Silica gel silan hóa.

Pha động: Nước - methanol (10 : 20).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Cho vào 2 bình nón nút mài mỗi bình 25 g nhựa trao đổi anion base mạnh (TT). Thêm vào mỗi bình 150 ml nước không có carbon dioxyl (TT), để trong 30 min, thỉnh thoảng lắc. Gạn bỏ lớp dịch lỏng. Lặp lại quy trình rửa ở trên một vài lần nữa, mỗi lần với 150 ml nước không có carbon dioxyl (TT).

Lấy hai ống đựng dung tích 100 ml, đường kính trong 3,5 cm đến 4,5 cm, ký hiệu ống A và B. Dùng 60 ml nước không có carbon dioxyl (TT) chuyển hết nhựa trao đổi ion trong một bình nón vào ống A. Dùng 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT) khác chuyển nhựa trao đổi ion trong bình nón còn lại vào ống B.

Cắm vào mỗi ống đựng trên một ống sục khí với đầu dưới (có đường kính từ 2 mm đến 3 mm) sao cho chạm tới gần đáy ống đựng. Sục nhanh khí nitrogen dùng cho sắc ký (TT) vào mỗi ống đựng để tạo thành hỗn hợp đồng nhất. Sau 30 min, giữ nguyên dòng khí sục, thêm 1,0 ml dung dịch thử (1) vào ống đựng A; sau 1 min, ngừng sục khí ống đựng A và lọc hỗn hợp trong ống đựng A qua giấy lọc đã được làm ẩm vào ống đựng B, sau 1 min, ngừng sục khí ống đựng B và rót ngay dung dịch này qua giấy lọc đã được làm ẩm vào một bình nón chứa hỗn hợp vừa mới được chuẩn bị gồm 1 ml dung dịch salicylaldehyd (TT) 20 % trong methanol (TT) và 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 5,5 (TT). Lắc kỹ trong 1 min và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 15 min. Dung dịch trở nên trong. Để nguội, thêm 2 ml toluen (TT) và lắc kỹ trong 2 min. Chuyển hỗn hợp vào ống li tâm và li tâm. Tách lớp toluen