

dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel (thời gian lưu khoảng 25 min): tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 10; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic clopidogrel.

Giới hạn:

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Các tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-(2-clorophenyl)[6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl]acetic.

Tạp chất B: Methyl (2S)-(2-clorophenyl)[4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-yl]acetat.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm. Thay dung môi sau mỗi lần chuẩn độ.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 10 ml acetone (TT), 10 ml methanol (TT) và 30 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tủa có thể tạo thành trong quá trình chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,99 mg của $C_{16}H_{18}ClNO_6S_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Úc chế kết tập tiểu cầu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CLOPIDOGREL

Là viên nén chứa clopidogrel bisulfat.

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 clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 75 mg clopidogrel và hòa tan trong vừa đủ 100 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc đều và lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 50 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo trong khoảng 250 nm đến 300 nm phải tương ứng với phổ của dung dịch chứa clopidogrel bisulfat chuẩn có cùng nồng độ clopidogrel được pha trong cùng dung môi.

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 clopidogrel 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 acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch thử có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 240 nm, cốc đo dày 1 cm. Tiến hành đo song song dung dịch chứa clopidogrel bisulfat chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử, được pha trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ trong clopidogrel bisulfat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân 20 viên và tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng 75 mg clopidogrel vào bình định mức 200 ml, thêm 5 ml *methanol* (TT). Thêm pha động đến vạch và lắc đều. Để yên 10 min, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic clopidogrel, bắt đầu tính từ sau pic dung môi.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), diện tích pic clopidogrel phải đạt từ 3,5 % - 6,5 % so với diện tích pic clopidogrel trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic clopidogrel không nhỏ hơn 2500; hệ số đối xứng của pic clopidogrel không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clopidogrel thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel: 2 đồng phân của tạp chất B khoảng 0,8 và 1,2; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 2,0.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

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

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

Tạp chất khác (trừ tạp chất B): Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic clopidogrel trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ tạp chất B) không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic clopidogrel trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,5 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (75 : 25).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng 75 mg clopidogrel vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *methanol* (TT), siêu âm 5 min rồi tiếp tục lắc cơ học 30 min. Thêm *methanol* (TT) đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thu được thành 50 ml bằng pha động, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng clopidogrel bisulfat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ clopidogrel khoảng 0,075 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel liên kết ovomucoid dùng để tách các đồng phân đối quang* (5 µm) (Cột Ultron ES-OVM là phù hợp).

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:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clopidogrel thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng clopidogrel, C₁₆H₁₆ClNO₂S, trong viên dựa vào diện tích pic clopidogrel trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₁₆H₁₆ClNO₂S trong clopidogrel bisulfat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

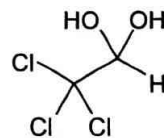
Loại thuốc

Ức chế kết tập tiểu cầu.

Hàm lượng thường dùng

75 mg.

CLORAL HYDRAT



C₂H₃Cl₃O₂

P.t.l: 165,4

Cloral hydrat là 2,2,2-trichloroethan-1,1-diol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₂H₃Cl₃O₂.

Tính chất

Tinh thể trong suốt, không màu, mùi đặc biệt, vị cay. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

A. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT), hỗn hợp trở nên đục và khi đun nóng có mùi cloroform.

B. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch natri sulfat* (TT) màu vàng xuất hiện và nhanh chóng trở nên nâu đỏ. Để yên trong một thời gian ngắn, tủa đỏ có thể xuất hiện.