

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị sốt rét.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên bao đường, viên nén.

VIÊN NÉN CLOROQUIN PHOSPHAT

Là viên nén chứa cloroquin phosphat.

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 cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat trong 100 ml nước, trộn đều và lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng thích hợp cloroquin phosphat chuẩn trong nước và đo đồng thời. Tỷ số độ hấp thụ A_{343}/A_{329} phải từ 1,00 đến 1,15.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg cloroquin phosphat với 20 ml nước, lọc. Thêm 5 ml dung dịch acid picric 1 % (TT), có tua màu vàng. Lọc hút chân không qua màng lọc 0,45 μm và rửa tua với nước đến khi nước rửa không màu. Làm khô tua trong bình hút ẩm có chứa silica gel. Tua thu được phải có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 205 °C đến 210 °C.

C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic cloroquin phosphat trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

D. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g cloroquin phosphat, thêm 25 ml nước, lắc, lọc. Thêm vào dịch lọc 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT) và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml ether (TT). Lợp nước, sau khi trung tính bằng dung dịch acid nitric loãng (TT), cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cách khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với nước để thu được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 343 nm (Phụ

lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có cùng nồng độ pha trong nước.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 1 g cloroquin phosphat, thêm 20 ml nước, lắc 30 min, ly tâm và dùng lớp chất lỏng ở trên, nếu cần thì lọc qua phễu thủy tinh xốp.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử với nước thành 100 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 25 ml dung dịch đối chiếu (1) với nước thành 50 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (78 : 22).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong 2 lít nước. Thêm 2,0 ml acid perchloric (TT), trộn đều và điều chỉnh tới pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % trong nước.

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 khoảng 15 mg cloroquin phosphat chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml nước, lắc siêu âm trong 20 min, bổ sung nước đến định mức. Lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % và amodiaquin hydroclorid chuẩn 0,015 % trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl .

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thời gian lưu tương đối của cloroquin phosphat là 1 và amodiaquin là 1,3; độ phân giải giữa amodiaquin và

cloroquin phosphat không nhỏ hơn 1,5; hệ số đối xứng của cả hai pic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, trong viên dựa vào diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ của cloroquin phosphat chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

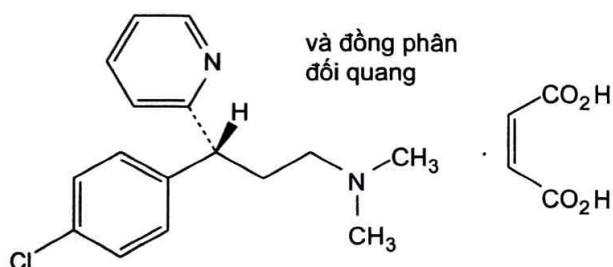
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 500 mg.

CLORPHENIRAMIN MALEAT

Clorphenamin maleat



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 390,9

Clorpheniramin maleat là (3*RS*)-3-(4 clorophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amin hydrogen (*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

- A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clorpheniramin maleat chuẩn.
- B. Điểm chảy: Từ 130 °C đến 135 °C (Phụ lục 6.7).
- C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 3,0 (20 : 80).

Dung dịch đệm pH 3,0: Dung dịch amoni dihydrophosphat (TT) 0,857 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg tạp chất C chuẩn của clorpheniramin trong 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg 2,2'-dipyridylamin (TT) (tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan tạp chất A chuẩn của clorpheniramin có trong 1 lọ chuẩn trong 2 ml dung dịch thử, siêu âm trong 5 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của clorpheniramin.

Thời gian lưu tương đối so với clorpheniramin (thời gian lưu khoảng 11 min): Acid maleic khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 3,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của clorpheniramin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,5; tạp chất B là 1,4.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).