

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

VIÊN NÉN MONTELUKAST

Không được có bất kỳ pic tạp chất nào khác có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 3,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, sử dụng bình nâu.
Pha động A: Dung dịch chứa 2,3 g/L amoni acetat (TT) được chỉnh pH đến 5,7 bằng acid acetic băng (TT).
Pha động B: Acetonitril - methanol (40 : 60).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (50 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,1 mg/ml montelukast racemat chuẩn trong dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel hình cầu có gắn α₁-acid-glycoprotein (5 μm) (loại cột tương tự L41 của Dược điển Mỹ).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 0,9 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 - 30	70 → 60	30 → 40
30 - 35	60	40

Thời gian lưu tương đối so với montelukast (thời gian lưu khoảng 25 min) của tạp chất A khoảng 0,7.
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 A và pic montelukast ít nhất là 2,9. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số tín hiệu trên nhiều tính trên pic chính ít nhất là 10.
Phần trăm tạp chất A được tính dựa trên tỷ lệ diện tích pic của tạp chất A so với tổng diện tích pic montelukast và tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử.
Giới hạn:
Tạp chất A: Không được quá 0,2 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid [1-[[[(1S)-1-[3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic.
Nước
Không quá 4,0% (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện tiến hành, pha động A, pha động B, dung môi pha mẫu như mục Tạp chất liên quan.
Pha động: Pha động A - pha động B (22 : 78).
Dung dịch thử: Hòa tan chính xác khoảng 50 mg chế phẩm trong 100,0 ml dung môi pha mẫu. Pha loãng chính xác 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg montelukast natri chuẩn hòa tan trong dung môi pha mẫu và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 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 chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic montelukast không nhỏ hơn 2000, hệ số đối xứng của pic montelukast không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng montelukast natri, C₃₅H₃₅ClNNaO₃S, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic montelukast trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn là hàm lượng C₃₅H₃₅ClNNaO₃S của montelukast natri chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín và tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc đối kháng thụ thể leukotrien CysLT₁; điều trị hen.

Chế phẩm

Viên nén, viên nhai.

VIÊN NÉN MONTELUKAST

Là viên nén chứa montelukast natri. 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 montelukast, C₃₅H₃₆ClNO₃S, từ 90,0 % đến 110,0 % 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 0,5 % *natri lauryl sulfat* (TT) trong nước.*Tốc độ quay:* 50 r/min.*Thời gian:* 30 min.*Cách tiến hành:*

Xác định lượng montelukast đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch chứa montelukast natri chuẩn trong môi trường hòa tan có hàm lượng montelukast tương đương với dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic montelukast không nhỏ hơn 2000, hệ số đối xứng của pic montelukast không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng montelukast, $C_{35}H_{36}ClNO_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.**Độ đồng đều đơn vị liều**

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên chuyển vào bình định mức thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ montelukast khoảng 0,1 mg/ml, thêm một lượng dung môi pha mẫu bằng 2/3 thể tích bình, lắc cho viên rã và siêu âm 20 min ở nhiệt độ không quá 10 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 6,0 g *amon acetat* (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic* (TT).*Pha động B:* *Methanol* (TT).*Dung môi pha mẫu:* Dung dịch *triethylamin* (TT) 0,1 % (tt/tt) trong *methanol* (TT).*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg montelukast vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml dung môi pha mẫu và siêu âm 20 min ở nhiệt độ không quá 10 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lọc.*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch chứa 0,0025 % montelukast natri chuẩn trong dung môi pha mẫu.*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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	50	50
15	35	65
40	30	70
60	20	80
65	20	80
70	50	50
75	50	50

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tạp chất sulfoxid và tạp chất styren nếu có sẽ xuất hiện ở thời gian lưu tương đối so với montelukast lần lượt là khoảng 0,63 và 1,37.

Giới hạn:

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

Tạp chất styren: Diện tích pic tạp chất styren không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,85 g *amon acetat* (TT) trong 1000 ml nước, thêm 1,0 ml *triethylamin* (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic* (TT).*Pha động:* Dung dịch đệm - *methanol* (20 : 80).*Dung môi pha mẫu:* Dung dịch *triethylamin* (TT) 0,1 % (tt/tt) trong *methanol* (TT).*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg montelukast vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu và siêu âm 20 min ở nhiệt độ không quá 10 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan 26 mg montelukast natri chuẩn trong 250,0 ml dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic montelukast không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng của pic montelukast không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của montelukast, C₃₅H₃₆ClNO₃S, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic montelukast thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₃₅H₃₆ClNO₃S trong montelukast natri chuẩn. Khối lượng phân tử của montelukast và montelukast natri lần lượt là 586,2 và 608,2.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ẩm.

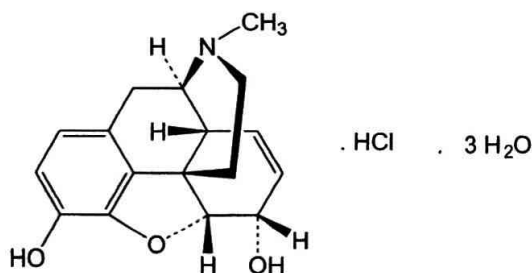
Loại thuốc

Điều trị hen.

Hàm lượng thường dùng

4 mg, 5 mg, 10 mg.

MORPHIN HYDROCLORID



C₁₇H₁₉NO₃.HCl.3H₂O

P.t.l: 375,8

Morphin hydroclorid là 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol hydroclorid trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₇H₁₉NO₃.HCl, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hoặc hình kim không màu hoặc khối vuông không màu, lên hoa ngoài không khí khô.

Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

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 morphin hydroclorid trihydrat chuẩn.

B. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng nước. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 285 nm và A (1 %, 1 cm) ở 285 nm khoảng từ 37 đến 43.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 298 nm và A (1 %, 1 cm) ở 298 nm từ 64 đến 72.

C. Thêm 0,5 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT) vào khoảng 1 mg chế phẩm đã được nghiền trong đĩa sứ. Màu đỏ tím sẽ xuất hiện và biến thành màu tím.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng của alcaloid (Phụ lục 8.1).

E. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V₆ hoặc VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,2 ml.

Góc quay cực riêng

Từ -110° đến -115°, tính theo chế phẩm khan (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 A: Dung dịch natri heptansulfonat (TT) 1,01 g/l được điều chỉnh đến pH 2,6 bằng dung dịch acid phosphoric 50 % (tt/tt).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung môi pha loãng: Pha loãng 1 thể tích acid acetic (TT) thành 100 thể tích bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (I): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha loãng. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.