

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.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ vài mililit dịch lọc đầu và pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần để được nồng độ tương đương dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa ondansetron hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ khoảng 10 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 310 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ trong ondansetron hydroclorid chuẩn. Khối lượng phân tử của ondansetron hydroclorid và ondansetron lần lượt là 329,83 và 293,36.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, 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). Dung dịch đệm, pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 35 ml dung môi pha mẫu, siêu âm trong 20 min và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong ở phía trên. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ ondansetron 0,04 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,04 mg/ml ondansetron trong dung môi pha mẫu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 2,7 g/l kali dihydrophosphat (TT) được điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 4).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ondansetron vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, siêu âm trong 20 min và thêm pha động đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được. Lọc dịch trong qua màng lọc nylon 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,05 mg/ml ondansetron trong dung môi pha mẫu (dùng ondansetron hydroclorid chuẩn để pha).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động để thu được dung dịch chứa 1,5 µg/ml ondansetron.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,05 mg/ml tạp chất A chuẩn của ondansetron và 0,1 mg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn 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 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic ondansetron ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ondansetron thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử ít nhất 45 min.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic ondansetron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, nồng độ của ondansetron trong dung dịch đối chiếu và nồng độ theo lý thuyết của ondansetron trong dung dịch thử. Chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối (F) nếu có.

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 (%)
2-Methyl imidazol*	0,22	0,53	0,2
Tạp chất C	0,40	1,2	0,2
Tạp chất D	0,47	1,3	0,1
Tạp chất A	0,87	0,90	0,2
Desmethylandansetron*	0,90	0,91	0,2
Ondansetron	1,0	-	-
Tạp đơn chưa xác định	-	1,0	0,2
Tổng tạp	-	-	1,0

Ghi chú:

* Không tính hai tạp chất này vào tổng tạp.

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.

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

Desmethylandansetron: 3-[1H-imidazol-1-yl)methyl]-9-methyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm, pha động, dung môi pha mẫu, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn.

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ondansetron cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, siêu âm trong 20 min và thêm

ORESOL

dung môi pha mẫu đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được.
Dung dịch thử: Pha loãng dịch trong phía trên của dung dịch thử gốc sau ly tâm bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có chứa 0,05 mg/ml ondansetron. Lọc qua màng lọc nylon 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Dùng dung dịch chuẩn gốc ở phần TẠP chất liên quan.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: 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 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của ondansetron, C₁₈H₁₉N₃O, 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 C₁₈H₁₉N₃O.HCl trong ondansetron hydroclorid chuẩn. Khối lượng phân tử của ondansetron hydroclorid và ondansetron lần lượt là 329,83 và 293,36.

Bảo quản

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

Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

4 mg, 8 mg, 24 mg.

ORESOL

Thuốc bột uống bù dịch

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa glucose hoặc glucose khan, natri clorid, kali clorid và natri citrat hoặc natri hydrocarbonat. Thuốc được hòa tan vào một thể tích nước theo yêu cầu, dùng để uống nhằm phòng ngừa và điều trị chứng mất nước do tiêu chảy, kể cả điều trị duy trì.

Chế phẩm có thể chứa các chất tạo mùi thích hợp và khi cần thiết có thể chứa một lượng tối thiểu tá dược trơn để thu được sản phẩm mong muốn.

Công thức điều chế: Công thức điều chế 1 gói chế phẩm để pha trong 1 lít nước như sau:

Thành phần	Khối lượng	
	ORS Hydrocarbonat (B)	ORS Citrat (C)
Natri clorid	3,5	3,5
Kali clorid	1,5	1,5
Natri citrat	0	2,9
Natri hydrocarbonat	2,5	0

Thành phần	Khối lượng	
	ORS Hydrocarbonat (B)	ORS Citrat (C)
Glucose khan (hoặc glucose monohydrat)	20,0 22,0	20,0 22,0
Tổng số khối lượng	27,5 g (hoặc 29,5 g)	27,9 g (hoặc 29,9 g)

Glucose monohydrat có thể dùng khi natri hydrocarbonat đóng gói riêng.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng kali, K; natri, Na; hydrocarbonat, HCO₃; clorid, Cl và citrat, C₆H₅O₇, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng glucose khan, C₆H₁₂O₆, hoặc glucose monohydrat C₆H₁₂O₆.H₂O, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột trắng hay hơi ngà, khô rời, không vón cục. Vị mặn hơi ngọt. Khi pha 1 gói thuốc trong 1 lít nước sẽ được dung dịch trong và hầu như không màu.

Định tính

A. Khi đun nóng chảy chế phẩm, ban đầu có màu vàng sau chuyển màu nâu, phồng lên và cháy với mùi đường cháy.
Hòa tan lượng thuốc trong một gói vào 250 ml nước, dung dịch thu được làm các phép thử sau:

- B. Phải cho phản ứng của muối natri (Phụ lục 8.1).
- C. Phải cho phản ứng (B) của muối kali (Phụ lục 8.1).
- D. Phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).
- E. Đối với chế phẩm chứa natri citrat, phải cho phản ứng của citrat (Phụ lục 8.1).
- G. Đối với chế phẩm chứa natri hydrocarbonat, phải cho phản ứng của hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).
- H. Đun sôi 1 ml dung dịch với 5 ml thuốc thử Fehling (TT) sẽ xuất hiện tủa đỏ gạch của đồng (I) oxyd.

pH (chỉ thử với loại chế phẩm có citrat)

Hòa tan 1,4 g chế phẩm trong 50 ml nước, dung dịch thu được phải có pH từ 7,0 đến 8,8 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Định lượng glucose: Cân chính xác khoảng 8 g chế phẩm, hòa tan trong khoảng 60 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 10 % (TT), thêm nước vừa đủ 100,0 ml. Trộn đều, để yên 30 min. Lọc nếu cần để thu được dung dịch trong. Xác định góc quay cực α của dung dịch thu được trong ống dài 2 dm ở 25 °C. Tính lượng glucose khan C₆H₁₂O₆ trong mẫu thử (g) bằng cách nhân giá trị góc quay cực α với 0,9477.