

(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.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic carbamazepin không được 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.

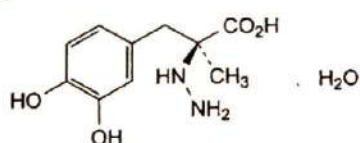
Loại thuốc

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

Carbido-pa là acid (2S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-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 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 carbido-pa 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 tử 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 VN₆ hoặc N₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -26,5° đến -22,5°, 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 bằng 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 dioxyd (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 dioxyd (TT).

Lấy hai ống đong 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 dioxyd (TT) chuyển hết nhựa trao đổi ion trong một bình nón vào ống A. Dùng 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) khác chuyển nhựa trao đổi ion trong bình nón còn lại vào ống B.

Cắm vào mỗi ống đong trên một ống sục khí với đầu dưới (có đường kính 2 mm đến 3 mm) sao cho chạm tới gần

đáy ống đong. Sục nhanh khí *nitrogen dùng cho sắc ký (TT)* vào mỗi ống đong 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 đong A; sau 1 min, ngừng sục khí ống đong A và lọc hỗn hợp trong ống đong A qua giấy lọc đã được làm ẩm vào ống đong B, sau 1 min, ngừng sục khí ống đong 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 lên 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 vào một bình gạn dung tích 100 ml, lắc với dung dịch *natri metabisulfít (TT)* 20 % hai lần, mỗi lần 20 ml. Lắc tiếp với nước hai lần, mỗi lần 50 ml. Gạn lấy lớp toluen. **Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 10 mg *hydrazin sulfat (TT)* trong dung dịch *acid hydrochloric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch *acid hydrochloric loãng (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Thực hiện trong cùng thời gian và như mô tả ở mục dung dịch thử (2), sử dụng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thay cho 1,0 ml dung dịch thử (1), **Cách tiến hành:** Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 1/2 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Bất kỳ vết nào có huỳnh quang màu vàng trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (20 phần triệu).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đệm pH 2,2: Hòa tan 6,9 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 900 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng cùng dung môi.

Pha động: *Ethanol 96 % - dung dịch đệm pH 2,2 (7 : 93)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động, thêm 20 µl *acid hydrochloric (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg carbidopa dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, D, E, I và J) trong pha động, thêm 4 µl *acid hydrochloric (TT)* và pha loãng thành 2,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chất chuẩn của carbidopa (chứa tạp chất F và H) trong dung dịch đối chiếu (2) (nồng độ khoảng 0,008 mg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped ethylen-bridged octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (hybrid material)* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carbidopa.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, D + E, F, H, I và J.

Thời gian lưu tương đối so với carbidopa (thời gian lưu khoảng 3 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất D và E khoảng 1,9; tạp chất H khoảng 2,5; tạp chất I khoảng 3,7; tạp chất J khoảng 4,0; tạp chất F khoảng 4,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2). Độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của carbidopa ít nhất là 1,5; giữa pic của tạp chất I với pic của tạp chất J ít nhất là 1,5. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 30 đối với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của carbidopa trong dung dịch đối chiếu (1). Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D và E là 1,5; tạp chất I là 1,5; tạp chất J là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất J: Không được quá 0,25 %.

Tổng tạp chất D và E: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất F, H, I: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methyl-propanoic (L-methylropa).

Tạp chất B: Methyl (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoat.

Tạp chất C: Acid (2*S*)-2-hydrazino-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic (3-*O*-methylcarbidopa).

Tạp chất D: Methyl (2*S*)-2-(2-cyclohexylidenhydrazino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoat.

Tạp chất E: Methyl (2*S*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoat.

Tạp chất F: Ethyl (2*S*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoat.

Tạp chất G: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)propan-2-on.

Tạp chất H: Acid (2*S*)-2-hydrazino-3-(3-hydroxy-4-methoxy-

CARMELOSE

phenyl)-2-methylpropanoic.

Tạp chất I: Acid (2S)-3-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-hydra-
zino-2-methylpropanoic.

Tạp chất J: Acid (2S)-3-(2-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-hydra-
zino-2-methylpropanoic.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 6,9 % đến 7,9 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 75 ml acid acetic khan (TT)
bằng cách đun nóng nhẹ. Chuẩn độ bằng dung dịch acid
percloric 0,1 N (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương
pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid percloric 0,1 N (CE) tương đương với
22,62 mg C₁₀H₁₄N₂O₄.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc ức chế dopa decarboxylase.

Chế phẩm

Viên nén (phối hợp với levodopa).

CARMELOSE

Carmelose là carboxymethylether của cellulose (là cellulose
được O-carboxymethylat hóa một phần).

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, dễ hút ẩm.

Thực tế không tan trong ethanol. Trương nở trong nước
thành dạng hỗn dịch và tạo thành hỗn hợp nhầy trong dung
dịch natri hydroxyd 1 M.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải
phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của carmelose chuẩn.

B. Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước không có
carbon dioxyd (TT). pH của hỗn dịch thu được phải từ 3,5
đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Clorid

Không được quá 0,36 %.

Lắc 0,8 g chế phẩm với 50 ml nước, thêm 10 ml dung dịch
natri hydroxyd 1 M (TT) lắc để hòa tan và pha loãng thành
100 ml bằng nước. Lấy 20 ml dung dịch thu được, thêm
10 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và làm nóng hỗn
hợp trên cách thủy đến khi tủa bông được hình thành.
Để nguội, ly tâm và gạn riêng lớp nước phía trên. Rửa

tủa 3 lần, mỗi lần với 10 ml nước và ly tâm mỗi lần rửa.
Gộp dịch rửa và lớp nước gạn ra ở trên và pha loãng
thành 100 ml bằng nước. Lấy 25 ml dung dịch thu được,
thêm 6 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và pha loãng
thành 50 ml bằng nước (dung dịch thử).

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,40 ml dung dịch acid hydro-
cloric 0,01 N (CE), thêm 6 ml dung dịch acid nitric loãng
(TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

Thêm 1 ml dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT) vào dung
dịch thử và dung dịch đối chiếu. Để tránh ánh sáng trong
5 min. Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch
đối chiếu.

Sulfat

Không được quá 0,72 %.

Lắc 0,40 g chế phẩm với 25 ml nước, thêm 5 ml dung
dịch natri hydroxyd 1 M (TT) lắc để hòa tan và thêm 20 ml
nước. Thêm 2,5 ml acid hydrocloric (TT) vào dung dịch
thu được và đun nóng trong cách thủy đến khi tủa bông
được hình thành. Để nguội, ly tâm và gạn riêng lớp nước
phía trên. Rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 10 ml nước và ly tâm
mỗi lần rửa. Gộp dịch rửa và lớp nước gạn ra ở trên và pha
loãng thành 100 ml bằng nước. Lọc và bỏ 5 ml dịch lọc
đầu. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) vào
25 ml dịch lọc và pha loãng thành 50 ml bằng nước (dung
dịch thử).

Dung dịch đối chiếu: Lấy 1,5 ml dung dịch acid sulfuric
0,01 N (CE), thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng
(TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

Thêm 2 ml dung dịch bari clorid 12 % (TT) vào dung dịch
thử và dung dịch đối chiếu. Trộn đều và để yên 10 min.
Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 1,5 %, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ
lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Tá dược, thuốc nhuận tràng.