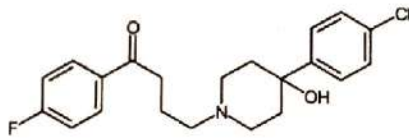


HALOPERIDOL



C₂₁H₂₃ClFNO₂

P.t.l: 375,9

Haloperidol phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % 4-[4-4-clorophenyl]-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol 96 %, methanol và methylen clorid.

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 haloperidol chuẩn.

B. Điểm chảy từ 150 °C đến 153 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel.

Dung môi khai triển: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch natri clorid 5,8 % (10 : 45 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn và 10 mg bromperidol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình chứa bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí và kích thước như vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết riêng biệt cho dù không tách rời nhau hoàn toàn.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml ethanol khan (TT). Thêm 0,5 ml dung dịch dinitrobenzen (TT) và 0,5 ml dung dịch kali hydroxyd 2 M trong ethanol (TT). Có màu tím xuất hiện và chuyển sang đỏ nâu sau 20 min.

E. Cho 0,1 g chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT). Đun nóng trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội. Hòa tan cân bằng 5 ml dung dịch acid nitric

loãng (TT) và lọc. Hòa loãng 1 ml dịch lọc bằng 1 ml nước. Dung dịch thu được cho phản ứng định tính (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch acid lactic (TT) 1,0 % (tt/tt) trong nước.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat (TT₁) 1,7 %.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B và D) trong 1,0 ml methanol (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất G và H) trong 1,0 ml methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) nhồi base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 - 2	90	10
2 - 17	90 → 50	10 → 50
17 - 22	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo haloperidol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B và D. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo haloperidol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất G và H.

Thời gian lưu tương đối so với haloperidol (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất G khoảng 1,8; tạp chất H khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của haloperidol ít nhất là 3,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất B với hệ số

hiệu chỉnh là 0,7.

Giới hạn:

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

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

Tạp chất G, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(4-fluorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)butan-1-on.

Tạp chất B: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(2-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất C: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(3-ethyl-4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất D: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-[4-(4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]butan-1-on.

Tạp chất E: 4-[4-(4'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất F: 4-[4-(3'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất G: Chưa rõ cấu trúc.

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (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 và chén nung platinum.

Định lượng

Cân 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *acid acetic khan* (TT) và 7 thể tích *methyl ethyl keton* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ), dùng 0,2 ml dung dịch *1-naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị (Phụ lục 10.6). Song song tiến hành làm mẫu trắng. 1 ml dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 37,59 mg $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

An thần.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

THUỐC TIÊM HYDROCORTISON ACETAT

Là hỗn dịch vô khuẩn của hydrocortison acetat trong dung môi thích hợp.

Hàm lượng hydrocortison acetat, $C_{23}H_{32}O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Hỗn dịch màu trắng.

Định tính

Lấy chính xác một thể tích hỗn dịch tiêm tương ứng với khoảng 50 mg hydrocortison acetat, chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml *ether không có peroxyd* (TT), bỏ dịch chiết ether. Lọc lớp nước còn lại qua phễu hút chân không. Rửa cặn trên phễu lọc với từng lượng nước nhỏ. Sấy khô cặn ở 105 °C trong 1 h. Phễu hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phễu hồng ngoại đối chiếu của hydrocortison acetat.

pH

5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Pha động: *Methanol - nước* (50 : 50).

Dung dịch thử: Hút chính xác một lượng dung dịch thuốc tiêm có chứa khoảng 50 mg hydrocortison acetat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol* (TT). Lắc cho đến khi thu được dung dịch trong suốt và thêm *methanol* (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan bằng 50 ml *methanol* (TT), thêm nước vừa đủ 100,0 ml, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Nhiệt độ cột: Nhiệt độ phòng.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic hydrocortison từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic không lớn hơn 2,0.

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