

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N-methylpropan-1-amin (desipramin).

Tạp chất B: 3-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin (depramin).

Tạp chất C: 10-[3-(dimethylamino)propyl]acridin-9(10H)-on.

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.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD).

Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích đã tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương ứng với 31,69 mg C₁₉H₁₆N₂.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

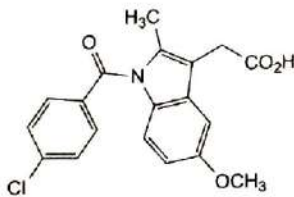
Loại thuốc

Ức chế tái thu hồi monoamin, chống trầm cảm 3 vòng.

Chế phẩm

Viên nén.

INDOMETHACIN



C₁₉H₁₆ClNO₄

P.t.l: 357,8

Indomethacin là acid [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl] acetic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₉H₁₆ClNO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng đến vàng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

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 indomethacin chuẩn. Tiến hành đo mẫu thử và mẫu chuẩn trong trạng thái rắn không kết tinh lại.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,0025 % trong hỗn hợp dung dịch acid hydrochloric 1 M - methanol (1 : 9), được đo trong khoảng bước sóng từ 300 nm đến 350 nm, cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 318 nm. A (1 %, 1 cm) ở cực đại từ 170 đến 190.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT), đun nóng nhẹ nếu cần. Lấy 0,1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch hỗn hợp mới pha gồm 1 thể tích dung dịch hydroxylamin hydroclorid (TT) 25 % và 3 thể tích dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 1 ml dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT), lắc đều, xuất hiện màu hồng tím.

D. Lấy 0,5 ml dung dịch được pha như mục C, thêm 0,5 ml dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd (TT₂), tủa tạo thành nhưng tan khi lắc. Đun nóng trên cách thủy, xuất hiện màu xanh chàm. Tiếp tục đun 5 min và làm lạnh trong nước đá 2 min, xuất hiện tủa và màu chuyển sang xanh xám nhạt. Thêm 3 ml ethanol 96 % (TT) thu được dung dịch trong và có màu hồng tím.

E. Điểm chảy: 158 °C đến 162 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch chứa 5 g/L acid formic khan (TT) trong nước.

Pha động B: Dung dịch chứa 5 g/L acid formic khan (TT) trong acetonitril (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi, siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chuẩn của indomethacin (tạp chất I và chất J) trong hỗn hợp dung môi (nồng độ khoảng 0,002 mg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 2,1 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped ethylen-bridged phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (hybrid material) (1,7 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 1,4 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 - 5,5	60	40
5,5 - 5,6	60 → 30	40 → 70
5,6 - 9	30	70

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chuẩn của indomethacin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất I và chất J.

Thời gian lưu tương đối so với indomethacin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất I khoảng 1,3; tạp chất J khoảng 1,4. 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 I và pic tạp chất J ít nhất là 3,0.

Tính hàm lượng của các tạp chất dựa vào nồng độ của indomethacin trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,3 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-clorobenzoic.

Tạp chất B: Acid (5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic.

Tạp chất C: 4-Cloro-N-(4-methoxyphenyl)benzamid.

Tạp chất D: Acid [1-(2-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất E: Acid [1-(3-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất F: 4-Cloro-N'-(4-clorobenzoyl)-N-(4-methoxyphenyl)benzohydrazid.

Tạp chất G: Acid [1-(3,4-diclorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất H: Methyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetat.

Tạp chất I: Ethyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetat.

Tạp chất J: 4-Cloro-N'-[[1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetyl]-N-(4-methoxyphenyl) benzohydrazid.

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.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch acid acetic (TT) 1 % trong nước.

Pha động B: Dung dịch acid acetic (TT) 1 % trong acetonitril (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng

hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg indomethacin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped solid core octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (TT)* (2,6 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 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 - 5	50	50
5 - 5,5	50 → 0	50 → 100
5,5 - 8	0	100

Thời gian lưu của indomethacin khoảng 4 min.

Tính hàm lượng indomethacin, C₁₉H₁₆ClNO₄, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng C₁₉H₁₆ClNO₄ trong indomethacin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm

Nang, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN ISONIAZID

Là viên nén chứa isoniazid.

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 isoniazid, C₆H₇N₃O, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 20 mg isoniazid, thêm 200 ml nước, lắc kỹ để hòa tan, lọc. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), thêm nước đến định mức, lắc đều. Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được so sánh với dung dịch isoniazid chuẩn có cùng nồng độ. Phổ tử ngoại của dung dịch thử phải có các cực đại và cực tiểu tương ứng với phổ tử ngoại của dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ