

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất E là 1,3; tạp chất G là 1,4; tạp chất H là 1,4; tạp chất J là 2,0; tạp chất L là 4,5; tạp chất M là 1,7; tạp chất O là 0,6; tạp chất P là 0,6; tạp chất R là 1,3.

Giới hạn:

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất F, J, O, P: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp chất E, G, L, M, R: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: 3-Aminophenol.

Tạp chất D: Acid 3-aminobenzoic.

Tạp chất E: Acid 4-amino-2-hydroxybenzoic (Acid 4-aminosalicylic).

Tạp chất F: Acid 3-amino-2-hydroxybenzoic (Acid 3-aminosalicylic).

Tạp chất G: Acid 2,5-dihydroxybenzoic.

Tạp chất H: Acid 2-hydroxybenzoic (Acid salicylic).

Tạp chất I: Acid 2-hydroxy-5-(phenyldiazenyl)benzoic (Acid phenylazosalicic).

Tạp chất J: Acid 3,5-diamino-2-hydroxybenzoic (Acid 3,5-diaminosalicic).

Tạp chất L: Acid 2-clorobenzoic.

Tạp chất M: Acid 2-cloro-5-nitrobenzoic.

Tạp chất N: Acid 2-hydroxy-5-nitrobenzoic (Acid 5-nitrosalicic).

Tạp chất O: Acid 4-aminobenzensulfonic (Acid sulfanilic).

Tạp chất P: Acid 5-amino-2-hydroxy-3-(4-sulfophenyl)benzoic (Acid 3-(4-sulfophenyl)-5-aminosalicylic).

Tạp chất Q: Acid 2-cloro-3-nitrobenzoic.

Tạp chất R: Acid 2-hydroxy-3-nitrobenzoic (Acid 3-nitrosalicic).

Tạp chất S: Acid 2-hydroxy-5-[(2-carboxy-4-aminophenyl)amino]benzoic.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong 50 ml acid formic khan (TT). Thêm 100 ml nước và 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,005 M (TT). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,005 M (TT) tương đương với 0,1773 mg Cl.

Sulfat

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml nước cất trong 1 min và lọc. Dùng 15 ml dịch lọc để thử.

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

Định lượng

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước sôi, làm nguội nhanh về nhiệt độ phòng và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 15,31 mg C₇H₇NO₃.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

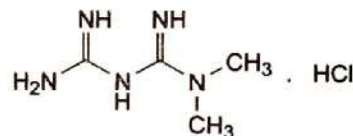
Loại thuốc

Thuốc điều trị viêm loét đại trực tràng.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

METFORMIN HYDROCLORID



C₄H₁₁N₅.HCl

P.t.l: 165,6

Metformin hydroclorid là 1,1-dimethylbiguanid hydroclorid phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₄H₁₁N₅.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể màu trắng hoặc gần như trắng, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton 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 metformin hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 222 °C đến 226 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - butanol - nước* (10 : 40 : 50), sử dụng lớp trên.

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg metformin hydroclorid chuẩn trong 5 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch *natri nitroprusiat (TT)* 10 %, dung dịch *kali fericyanid (TT)* 10 % và dung dịch *natri hydroxyd 10 % (TT)* (chuẩn bị trước khi sử dụng 20 min).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

D. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Thêm vào 2 ml dung dịch này 0,25 ml dung dịch *natri hydroxyd 10 M (TT)* và 0,1 ml dung dịch *1-naphtol (TT)*. Trộn đều, để yên trong nước đá 15 min, sau đó thêm vào 0,5 ml dung dịch *natri hypobromid (TT)* và trộn đều. Màu hồng xuất hiện.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Đun nóng dung dịch tới 50 °C và làm nguội về nhiệt độ phòng.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Acid phosphoric - nước* (0,1 : 99,9).

Pha động B: *Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*.

Dung dịch tạo dẫn xuất: Hòa tan 1 ml *fluorodinitrobenzen (TT)* trong 100 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch mẫu trắng: Thêm 100 µl *triethylamin (TT)*, 1,0 ml dung dịch tạo dẫn xuất vào 5,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*. Trộn đều, đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Làm nguội, pha loãng thành 10,0 ml bằng *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*.

Dung dịch thử: Phân tán 10,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, siêu âm trong 5 min. Thêm 100 µl *triethylamin (TT)*, 1,0 ml dung dịch tạo dẫn xuất. Lắc kỹ và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Làm nguội, pha loãng thành 10,0 ml bằng *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*. Lọc hoặc ly tâm với lực 800 g trong 5 min trước khi sử dụng. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 ml tạp chất F chuẩn trong 100,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*. Pha loãng 2,5 ml dung dịch thu được với 100 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)* [dung dịch (1)]. Hút 1,0 ml dung dịch (1), thêm 5,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, 100 µl *triethylamin (TT)*, 1,0 ml dung dịch tạo dẫn xuất. Lắc kỹ và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Làm nguội, pha loãng thành 10,0 ml bằng *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 3 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 380 nm.

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 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 - 10	60 → 45	40 → 55
10 - 11	45 → 25	55 → 75
11 - 15	25	75

Sử dụng sắc ký đồ thu được của dung dịch mẫu trắng và dung dịch đối chiếu để xác định pic của dẫn xuất tạp chất F. Thời gian lưu của dẫn xuất tạp chất F khoảng 4 min.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic dẫn xuất tạp chất F và pic rửa giải gần nhất của thuốc thử tạo dẫn xuất ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất F: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic dẫn xuất tạp chất F không lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất F: *N*-methylmethanamin (dimethylamin).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 17 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg tạp chất A chuẩn trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10,0 mg *melamin (TT)* (tạp chất D) trong khoảng 90 ml nước, thêm 5,0 ml dung dịch

thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel trao đổi cation mạnh dùng cho sắc ký (TT) (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic metformin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với metformin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,2, tạp chất D khoảng 0,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất D và pic metformin ít nhất là 10.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích pic của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của các tạp chất không được quá 0,2%.

Bỏ qua những tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03%), trừ tạp chất A.

Ghi chú:

Tạp chất A: Cyanoguanidin.

Tạp chất B: (4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl)guanidin.

Tạp chất C: N²,N²-dimethyl-1,3,5-triazin-2,4,6-triamin (N,N-dimethylmelamin).

Tạp chất D: 1,3,5-triazin-2,4,6-triamin (melamin).

Tạp chất E: 1-methylbiguanid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 5 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 4 ml acid formic khan (TT), thêm 80 ml acetonitril (TT). Chuẩn độ ngay 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 16,56 mg C₂₂H₃₀N₅.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

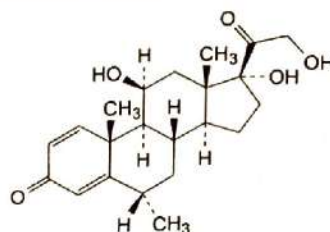
Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

METHYLPREDNISOLON



C₂₂H₃₀O₅

Pt.l: 374,5

Methylprednisolon là 11β,17,21-trihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₂H₃₀O₅, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong aceton và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của methylprednisolon chuẩn. Nếu hai phổ không phù hợp thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ nhất aceton (TT), bốc hơi trên cách thủy đến khô và lấy các cần ghi phổ mới.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butanol đã bão hòa nước - toluen - ether (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch thử (2): Lấy 0,4 ml dung dịch A vào một ống nghiệm dài 100 mm, đường kính 20 mm có nút mài hoặc có nắp bằng polytetrafluoroethylen. Bốc hơi dung môi bằng cách đun nóng nhẹ dưới một luồng khí nitơ (TT).