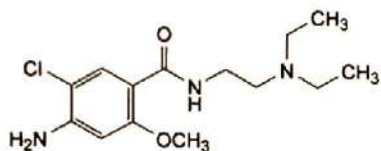


METOCLOPRAMID



C₁₄H₂₂ClN₃O₂

P.t.l: 299,8

Metoclopramid là 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino) ethyl]-2-methoxybenzamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101 % C₁₄H₂₂ClN₃O₂ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn, đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong methylen clorid, hơi tan đến khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của metoclopramid chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu methanol (TT), bốc hơi đến khô ở nhiệt độ phòng rồi đun nóng ở 50 °C trong 1 h. Lấy các căn ghi phổ mới.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 145 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất E.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 40 mg metoclopramid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. *Phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT)*. Để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất E

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniác đậm đặc - dioxan - methanol - methylen clorid (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg metoclopramid chuẩn và 10 mg sulphirid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg N,N-diethyl-ethan-1,2-diamin (TT) (tạp chất E) trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. *Phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT)*. Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng thường.

Giá trị R_f: Tạp chất E khoảng 0,2; metoclopramid khoảng 0,6. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) cho hai vết tách rõ ràng.

Giới hạn: Vết tạp chất E trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat (TT) 0,5 %, điều chỉnh pH 7,0 bằng ammoniac (TT) hoặc acid acetic (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Hỗn hợp dung môi: Pha động B - pha động A (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 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): Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Trộn 1 ml dung dịch thu được với 0,1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 37 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 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 - 1,5	95	5
1,5 - 16,5	95 → 42,5	5 → 57,5

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với metoclopramid (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 0,9.

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 A và pic metoclopramid ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào diện tích pic của metoclopramid 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 0,2 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-(acetylamino)-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid.

Tạp chất B: Methyl 4-(acetylamino)-5-cloro-2-methoxybenzoat.

Tạp chất C: Acid 4-amino-5-cloro-2-methoxybenzoic.

Tạp chất D: Methyl 4-(acetylamino)-2-methoxybenzoat.

Tạp chất E: N,N-diethylethan-1,2-diamin.

Tạp chất F: 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-hydroxybenzamid.

Tạp chất G: N'-(4-amino-5-cloro-2-methoxybenzoyl)-N,N-diethylethan-1,2-diamin N-oxid.

Tạp chất H: Acid 4-(acetylamino)-2-hydroxybenzoic.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (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 acid acetic khan (TT), thêm 5 ml anhydrid acetic (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CB). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CB) tương đương với 29,98 mg C₁₄H₂₂ClN₃O₂.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể dopamin.

THUỐC TIÊM METOCLOPRAMID

Là dung dịch vô khuẩn của metoclopramid hydroclorid trong nước để pha tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metoclopramid, C₁₄H₂₂ClN₃O₂, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic metoclopramid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của pic chính thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic metoclopramid thu được từ dung dịch chuẩn.

pH

Từ 2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 2,5 EU/mg metoclopramid.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,88 g natri hexansulfonat (TT) trong 1000 ml hỗn hợp acetonitril - nước (60 : 40), điều chỉnh tới pH 4,0 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ metoclopramid khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng chính xác metoclopramid hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 5,5 µg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không lớn hơn 1,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoclopramid từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng mỗi tạp chất trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của mỗi tạp chất thu được từ dung dịch thử, diện tích pic của metoclopramid thu được từ dung dịch đối chiếu và hàm lượng C₁₄H₂₂ClN₃O₂ trong metoclopramid hydroclorid chuẩn (phần tử lượng của metoclopramid là 299,80; phần tử lượng của metoclopramid hydroclorid khan là 336,26).

Giới hạn: Hàm lượng mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 %.