

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 (phân tử lượng của metoclopramid là 299,80; phân tử lượng của metoclopramid hydroclorid khan là 336,26).

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,7 g natri acetat (TT) trong 500 ml nước, thêm 500 ml acetonitril (TT), 2 ml dung dịch tetramethylamoni hydroxyd (TT) 20 %, điều chỉnh tới pH 6,5 bằng acid acetic băng (TT), lắc đều, lọc.

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 khoảng 40 mg metoclopramid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch acid phosphoric (TT) 0,01 M, lắc siêu âm trong 5 min, để nguội, thêm dung dịch acid phosphoric (TT) 0,01 M đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung dịch acid phosphoric (TT) 0,01 M.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 45 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn vào một bình định mức 100 ml, hòa tan bằng dung dịch acid phosphoric (TT) 0,01 M và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch acid phosphoric (TT) 0,01 M.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm (Lưu ý: Sử dụng detector chuỗi diod để thực hiện phép thử định tính B).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của

pic metoclopramid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoclopramid từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng metoclopramid, C₁₄H₂₂ClN₃O₂, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₄H₂₂ClN₃O₂.HCl của metoclopramid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

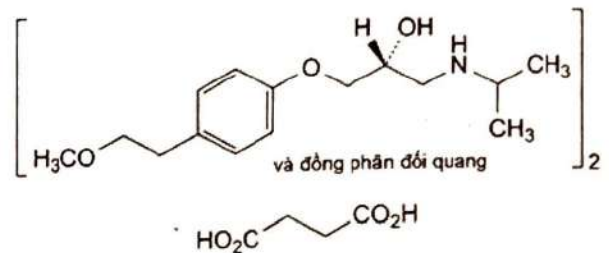
Loại thuốc

Phòng và chống nôn.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg. Hàm lượng tính theo metoclopramid.

METOPROLOL SUCCINAT



C₃₄H₅₆N₂O₁₀

Pt.I: 653

Metoprolol succinat là bis[(2RS)-1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol] butandioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₃₄H₅₆N₂O₁₀, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Đễ tan trong nước, tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong ethyl acetat.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 7,0 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất M, N, O

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Đặt 2 cốc có mô, mỗi cốc chứa 30 thể tích *amoniac đậm đặc (TT)*, vào đáy bình chạy sắc ký, trong bình có sẵn hỗn hợp *methanol - ethyl acetat (20 : 80)*. Để bão hòa trong ít nhất 1 h.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 50 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí ít nhất trong 3 h, sau đó để trong bình bão hòa hơi iod ít nhất 15 h.

Bất kỳ vết nào, trừ vết chính, trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Bỏ qua các vết tại điểm xuất phát.

Ghi chú:

Tạp chất M: 1,3-bis[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất N: (2RS)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-1,2-diol.

Tạp chất O: Hỗn hợp 3 đồng phân lập thể của 1,1'-[(1-methylethyl)imino]bis[3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol].

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,9 g *amoni acetat (TT)* trong 810 ml *nước*, thêm 2,0 ml *triethylamin (TT)*, 3,0 ml *acid phosphoric (TT)*, 10,0 ml *acid acetic băng (TT)* và 146 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1,5 mg tạp chất A chuẩn của metoprolol và 2,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 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 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của metoprolol.

Thời gian lưu tương đối so với metoprolol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,8.

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 A và pic của metoprolol ít nhất là 6,0.

Đề tinh hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,1.

Giới hạn:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C đã hiệu chỉnh 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 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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 %) và bỏ qua pic của acid succinic.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2RS)-1-(ethylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol.

Tạp chất B: 4-(2-methoxyethyl)phenol.

Tạp chất C: 4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]benzaldehyd.

Tạp chất D: (2RS)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-1,2-diol.

Tạp chất E: (2RS)-1-[2-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất F: (2RS)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-phenoxypropan-2-ol.

Tạp chất G: 2-(4-hydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất H: (2RS)-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất J: Hỗn hợp 4 đồng phân lập thể của 1-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol.

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 40 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 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 acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 32,64 mg C₃₄H₅₆N₂O₁₀.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

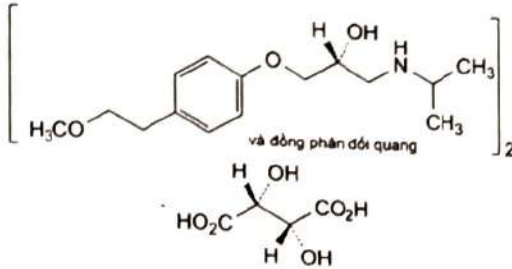
Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

METOPROLOL TARTRAT



C₃₄H₅₆N₂O₁₂

P.t.l: 685

Metoprolol tartrat là bis[(2*RS*)-1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol] (2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₃₄H₅₆N₂O₁₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng hay tinh thể không màu, đa hình. Rất tan trong nước và dễ tan trong ethanol 96 %.

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 metoprolol tartrat chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau, tiến hành ghi lại phổ. Nhỏ 0,25 µl dung dịch chế phẩm và chuẩn có nồng độ 10 % trong methylen clorid (TT) lên đĩa kali bromid và bốc hơi dung môi. Tiến hành đo ngay lập tức.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N₈ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +7,0° đến +10,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất M, N, O

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Đặt 2 cốc có mỡ, mỗi cốc chứa 30 thể tích amoniac đậm đặc (TT), vào đáy bình chạy sắc ký, trong bình có sẵn hỗn hợp methanol - ethyl acetat (20 : 80). Để bão hòa trong ít nhất 1 h.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 20 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 4 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml bằng methanol (TT)

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí ít nhất trong 3 h, sau đó để trong bình bão hòa hơi iod ít nhất 15 h.

Bất kỳ vết nào, trừ vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không quá 1 vết đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua các vết ở đường chấm.

Ghi chú:

Tạp chất M: 1,3-bis[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất N: (2*RS*)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-1,2-diol.

Tạp chất O: Hỗn hợp 3 đồng phân lập thể của 1,1'-[(1-methylethyl)imino]bis[3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol].

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,9 g amoni acetat (TT) trong 810 ml nước, thêm 2,0 ml triethylamin (TT), 3,0 ml acid phosphoric (TT), 10,0 ml acid acetic băng (TT) và 146 ml acetonitril (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1,5 mg tạp chất A chuẩn của metoprolol và 2,5 mg metoprolol tartrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 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 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của metoprolol.