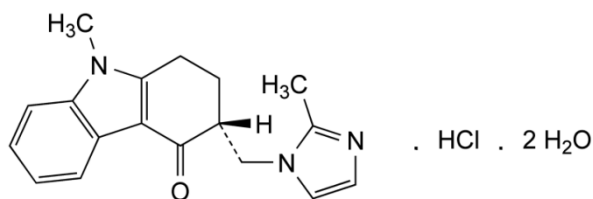


ONDANSETRON HYDROCLORIDC₁₈H₁₉N₃O.HCl.2H₂O

P.t.l: 365,9

Ondansetron hydroclorid là (3RS)-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on hydroclorid dihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₈H₁₉N₃O.HCl, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng ngà. Tan trong methanol; hơi tan trong nước và ethanol 96 %; khó tan trong isopropanol và dicloromethan; rất khó tan trong acetone, cloroform và ethyl acetat.

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 ondansetron hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT), lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất D

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (80 : 20).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,4 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron trong pha động.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,6 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron và 1 µg/ml tạp chất C chuẩn của ondansetron trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel liên kết hóa học với các nhóm nitril (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 328 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic tạp chất D ít nhất là 1,5; thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với tạp chất D khoảng 0,8. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết tính trên pic tạp chất D không nhỏ hơn 400 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất D thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và nồng độ của tạp chất D chuẩn trong dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 0,10 %.

Ghi chú:

Tạp chất D: 9-Methyl-3-methylen-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Tạp chất liên quan**Phương pháp 1**

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - ethyl acetat - methanol - amoniac (90 : 50 : 40 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 12,5 mg/ml chế phẩm trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu gốc: Dung dịch chứa 0,25 mg/ml ondansetron chuẩn trong methanol (TT).

Pha loãng dung dịch đối chiếu gốc bằng methanol (TT) để được các dung dịch sau:

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 50 µg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 25 µg/ml ondansetron chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 12,5 µg/ml ondansetron chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 12,5 mg/ml hỗn hợp ondansetron chuẩn để thử độ phân giải trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và dung dịch phân giải. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để dung môi bay hơi hết và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

So sánh độ đậm của bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu: Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử có R_f tương ứng với vết phụ cao nhất trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không được lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %) và không có vết phụ nào khác trên sắc ký đồ của dung dịch thử lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch phân giải cho 3 vết tách rõ rệt.

Ghi chú: Hỗn hợp ondansetron chuẩn để thử độ phân giải là ondansetron hydroclorid chứa 0,4 % tạp chất A và 0,4 % 6,6'-metylen bis-[(1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl]-4H-carbazol-4-on).

Phương pháp 2

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,12 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 45 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 90 µg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 90 µg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn và 20 µg/ml tạp chất A chuẩn của ondansetron trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt *silica gel liên kết hóa học với các nhóm nitril* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối của tạp chất A so với ondansetron khoảng 1,1; độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic ondansetron không nhỏ hơn 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic ondansetron không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ondansetron thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic ondansetron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1),

nồng độ của ondansetron trong dung dịch đối chiếu (1). Chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối (F) nếu có.

Thời gian lưu tương đối, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất C	0,32	1,2	0,2
Tạp chất D*	0,34	-	0,1
Imidazol	0,49	0,3	0,2
2-methylimidazol	0,54	0,4	0,2
Ondansetron	1	-	-
Tạp chất A	1,10	0,8	0,2
Tạp chất chưa xác định	-	1,0	0,1
Tổng	-	-	0,5

* Xác định trong phép thử tạp chất D

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(Dimethylamino)methyl] -9-methyl -1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on hydroclorid.

Tạp chất C: 9-Methyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Nước

Từ 9,0 % đến 10,5 % (Phụ lục 10.3).

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, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu, điều kiện sắc ký và yêu cầu kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Tạp chất liên quan (phương pháp 2).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của ondansetron hydroclorid, $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic ondansetron thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ trong ondansetron hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 25 °C.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT₃.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

