

VIÊN NÉN ONDANSETRON

Là viên nén chứa ondansetron hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Lấy một lượng bột viên tương đương với 100 mg ondansetron hydroclorid vào bình nón thích hợp. Thêm 50 ml *ethanol* 96 % (TT) và khuấy. Lọc qua màng lọc PTFE 0,45 μ m vào cốc có mỏ dung tích 50 ml. Bốc hơi dung môi bằng máy cất quay. Sấy khô cần ở 105 °C trong 1 h. Dùng cần thu được để chuẩn bị viên nén với kali bromid và đo phổ hấp thụ hồng ngoại trong khoảng 3800 cm^{-1} - 650 cm^{-1} .

Chuẩn bị mẫu chuẩn tương tự mẫu thử, dùng 50 ml dung dịch chứa 2 mg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn trong *ethanol* 96 % (TT).

Phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử cho các dải phổ hấp thụ tại các số sóng ở khoảng 1621 cm^{-1} , 1481 cm^{-1} , 1281 cm^{-1} và 758 cm^{-1} tương tự mẫu chuẩn.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml nước, đuổi khí.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 μ m, bỏ vài mililit dịch lọc đầu và pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần để được nồng độ tương đương dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa ondansetron hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ khoảng 10 μ g/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 310 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ trong ondansetron hydroclorid chuẩn. Khối lượng phân tử của ondansetron hydroclorid và ondansetron lần lượt là 329,83 và 293,36.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Dung dịch đệm, pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 35 ml dung môi pha mẫu, siêu âm trong 20 min và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong ở phía trên. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ ondansetron 0,04 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,04 mg/ml ondansetron trong dung môi pha mẫu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 2,7 g/l kali dihydrophosphat (TT) được điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 4).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ondansetron vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, siêu âm trong 20 min và thêm pha động đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được. Lọc dịch trong qua màng lọc nylon 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,05 mg/ml ondansetron trong dung môi pha mẫu (dùng ondansetron hydroclorid chuẩn để pha).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động để thu được dung dịch chứa 1,5 µg/ml ondansetron.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,05 mg/ml tạp chất A chuẩn của ondansetron và 0,1 mg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn 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 phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic ondansetron ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ondansetron thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử ít nhất 45 min.

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, nồng độ của ondansetron trong dung dịch đối chiếu và nồng độ theo lý thuyết của ondansetron trong dung dịch thử. 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 (%)
2-Methyl imidazol*	0,22	0,53	0,2
Tạp chất C	0,40	1,2	0,2
Tạp chất D	0,47	1,3	0,1
Tạp chất A	0,87	0,90	0,2
Desmethylandansetron*	0,90	0,91	0,2
Ondansetron	1,0	-	-
Tạp đơn chưa xác định	-	1,0	0,2
Tổng tạp	-	-	1,0

Ghi chú:

* Không tính hai tạp chất này vào tổng tạp.

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

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

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

Desmethylandansetron: 3-[1H-imidazol-1-yl)methyl] -9-methyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm, pha động, dung môi pha mẫu, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tụ chất liên quan.

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ondansetron cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, siêu âm trong 20 min và thêm dung môi pha mẫu đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được.

Dung dịch thử: Pha loãng dịch trong phía trên của dung dịch thử gốc sau ly tâm bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có chứa 0,05 mg/ml ondansetron. Lọc qua màng lọc nylon 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Dùng dung dịch chuẩn gốc ở phần Tụ chất liên quan.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, 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 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic ondansetron thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ trong ondansetron hydroclorid chuẩn. Khối lượng phân tử của ondansetron hydroclorid và ondansetron lần lượt là 329,83 và 293,36.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

4 mg, 8 mg, 24 mg.

