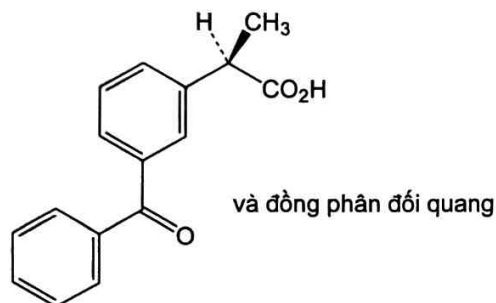


Hàm lượng thường dùng

Ketoconazol 2,0 %.

Neomycin sulfat 3500 IU/g (0,5 %).

KETOPROFEN



$C_{16}H_{14}O_3$

P.t.l: 254,3

Ketoprofen là acid (2RS)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $C_{16}H_{14}O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, 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 ketoprofen chuẩn.
B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng ethanol 96 % (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phổ thu được phải cho một cực đại hấp thụ ở 255 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ: Từ 615 đến 680.

C. Điểm chảy: Từ 94 °C đến 97 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - methylen clorid - aceton (1 : 49 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg ketoprofen chuẩn trong aceton (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indomethacin chuẩn trong aceton (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được với 1 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được

3/4 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong aceton (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 mới pha - acetonitril - nước (2 : 43 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động 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 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ketoprofen trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của ketoprofen trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được với 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) có diện tích bề mặt riêng là 350 m²/g và kích thước lỗ xốp là 10 nm.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 233 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của ketoprofen.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với ketoprofen (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,69; tạp chất B khoảng 0,73; tạp chất D khoảng 1,35; tạp chất A khoảng 1,5; tạp chất F khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của ketoprofen với pic của tạp chất A ít nhất là 7,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tạp chất B, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A và C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(3-benzoylphenyl)ethanon.

Tạp chất B: Acid (3-benzoylphenyl)acetic.

Tạp chất C: Acid 3-[(1*RS*)-1-carboxyethyl]benzoic.

Tạp chất D: Acid (2*RS*)-2-[3-(4-methylbenzoyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất E: (2*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanamid.

Tạp chất F: (2*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanenitril.

Tạp chất G: Acid 3-[(1*RS*)-1-cyanoethyl]benzoic.

Tạp chất H: Acid 3-(cyanomethyl)benzoic.

Tạp chất I: (3-benzoylphenyl)ethannitril.

Tạp chất J: Acid (2*RS*)-2-[3-(2,4-dimethylbenzoyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất K: Hỗn hợp của acid (2*RS*)-2-[3-(2,3,4-trimethylbenzoyl)phenyl]propanoic và acid (2*RS*)-2-[3-(3,4,5-trimethylbenzoyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất L: Acid (2*RS*)-2-[3-(2,4,5-trimethylbenzoyl)phenyl]propanoic.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,0 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; áp suất không quá 0,67 kPa).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 25 ml ethanol 96 % (TT), thêm 25 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 25,43 mg C₁₆H₁₄O₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống viêm, giảm đau ức chế cyclo-oxygenase.

Chế phẩm

Nang, gel.

NANG KETOPROFEN

Là nang cứng chứa ketoprofen.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ketoprofen, C₁₆H₁₄O₃, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,5 g ketoprofen với 50 ml cloroform (TT) trong 5 min, lọc và bốc hơi đến khô bằng thiết bị cất quay và tạo tinh thể bằng cách cọ liên tục lên thành bình bằng đũa thủy tinh. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ketoprofen.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,5.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Hòa tan 1,46 g kali dihydrophosphat (TT) và 20,06 g dinatri hydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh tới pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT) nếu cần.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ ketoprofen khoảng 0,001 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng cực đại 260 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng ketoprofen, C₁₆H₁₄O₃, được hòa tan từ nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 662 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại hấp thụ 260 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng ketoprofen, C₁₆H₁₄O₃, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi sử dụng.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (40 : 60).

Pha động: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 mới pha - acetonitril - nước (2 : 43 : 55)