

(TT) trong 500 ml nước, thêm 5 ml triethylamin (TT) và 1,4 g natri lauryl sulfat (TT). Điều chỉnh dung dịch thu được tới pH 2,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 600 ml bằng nước. Thêm 400 ml methanol (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg tạp chất C chuẩn của acid tranexamic trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch này, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) hoặc (25 cm × 6,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký gấp 3 lần thời gian lưu của acid tranexamic.

Thời gian lưu tương đối so với acid tranexamic (thời gian lưu khoảng 13 min) như sau: Tạp chất C khoảng 1,1; tạp chất D khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của acid tranexamic và tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất với hệ số hiệu chỉnh tương ứng như sau: Tạp chất B là 1,2, tạp chất C là 0,005, tạp chất D là 0,006.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Diện tích pic của từng tạp chất khác không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất khác không được lớn hơn 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,025 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid *trans,trans*-4,4'-(iminodimethylen)di(cyclohexan carboxylic),

Tạp chất B: Acid *cis*-4-(aminomethyl)cyclohexan carboxylic,

Tạp chất C: Acid (*RS*)-4-(aminomethyl)cyclohex-1-en carboxylic,

Tạp chất D: Acid 4-aminomethylbenzoic.

Các hợp chất halogenid

Không được quá 140 phần triệu, tính theo clorid (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,2 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Lấy 15 ml dung dịch để thử.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) làm mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 20 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) tương đương với 15,72 mg C₈H₁₅NO₂.

Loại thuốc

Chống tiêu fibrin; thuốc cầm máu.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén, nang.

NANG ACID TRANEXAMIC

Là nang cứng chứa acid tranexamic.

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 acid tranexamic, C₈H₁₅NO₂, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột thuốc trong nang tương đương với khoảng 0,1 g acid tranexamic, thêm 10 ml nước, lắc kỹ và lọc. Thêm 1 ml dung dịch ninhydrin 2 % (TT) và đun nóng trên cách thủy trong 3 min, xuất hiện màu tím đậm.

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 acid tranexamic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng. Thể tích tiêm là 50 μ l.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc với nước để được dung dịch có nồng độ acid tranexamic khoảng 0,28 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 56 mg acid tranexamic chuẩn trong nước và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Tính lượng acid tranexamic, $C_8H_{15}NO_2$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào diện tích pic của acid tranexamic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{15}NO_2$ trong acid tranexamic chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acid tranexamic, $C_8H_{15}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 1 g acid tranexamic vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml nước và lắc kỹ. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch acid tranexamic chuẩn 0,01 % trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch acid 4-(aminomethyl) benzoic (TT) (tạp chất D của acid tranexamic) 0,001 % trong nước.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic acid tranexamic không nhỏ hơn 2000, hệ số đối xứng pic acid tranexamic không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic acid tranexamic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic acid tranexamic.

Thời gian lưu tương đối so với acid tranexamic: Tạp chất C khoảng 1,1; tạp chất D khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 2,1.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích pic tương ứng với tạp chất A không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Diện tích pic tương ứng với tạp chất B không lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích pic tương ứng với tạp chất C và tạp chất D không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp đơn khác không lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 11,0 g natri dihydrophosphat khan (TT) trong 500 ml nước, thêm 5 ml triethylamin (TT) và 1,4 g natri lauryl sulfat (TT). Điều chỉnh đến pH 2,5 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT), thêm nước đến 600 ml.

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (60 : 40), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg acid tranexamic vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml nước, lắc kỹ và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50 mg acid tranexamic chuẩn trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic acid tranexamic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng acid tranexamic, $C_8H_{15}NO_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic acid tranexamic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{15}NO_2$ trong acid tranexamic chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Thuốc cầm máu.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg; 1000 mg.

THUỐC TIÊM ACID TRANEXAMIC

Là dung dịch vô khuẩn của acid tranexamic trong nước cất pha tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây: