

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của acid mefenamic bằng pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20,0 mg acid benzoic (TT) bằng pha động và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của acid mefenamic.

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

Thời gian lưu tương đối so với acid mefenamic (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,35; tạp chất A khoảng 0,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của tạp chất D ít nhất là 3,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic chính.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 5,9; tạp chất D là 4,0.

Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp chất A: Diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (100 phần triệu).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 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 không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,3-dimethylanilin.

Tạp chất B: N-(2,3-dimethylphenyl)-2-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzamid.

Tạp chất C: Acid 2-clorobenzoic.

Tạp chất D: Acid benzoic.

Tạp chất E: 2,3-dimethyl-N-phenylanilin.

Đồng

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Lấy 1,00 g chế phẩm vào trong một chén nung, làm ẩm bằng acid sulfuric (TT), đun nóng cẩn thận trên ngọn lửa trong 30 min và sau đó nung từ từ đến 650 °C. Tiếp tục nung đến khi màu đen biến mất. Để nguội, hòa tan cẩn trọng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dãy dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy các dung dịch đối chiếu, dùng dung dịch đồng chuẩn (0,1 % Cu), pha loãng bằng dung dịch acid nitric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 324,8 nm, dùng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa là không khí - acetylen.

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 bằng cách lắc siêu âm khoảng 0,200 g chế phẩm trong 100 ml ethanol (TT) ẩm đã được trung hòa trước với chỉ thị là dung dịch đỏ phenol (TT), thêm 0,1 ml dung dịch đỏ phenol (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 24,13 mg C₁₅H₁₅NO₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi mát.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, chống viêm.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN ACID MEFENAMIC

Là viên nén chứa acid mefenamic.

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

Hàm lượng acid mefenamic, C₁₅H₁₅NO₂, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,25 g acid mefenamic bằng ether (TT), 2 lần, mỗi lần 30 ml, gộp dịch chiết ether. Rửa dịch chiết ether thu

được bằng nước. Bốc hơi dịch chiết ether đến khô trên cách thủy, làm khô cần ở 105 °C. Hòa tan cần thu được trong một thể tích *ethanol* (TT) tối thiểu và bốc hơi đến khô trên cách thủy.

Phổ hấp thụ hồng ngoại của cần thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của acid mefenamic chuẩn.

2,3-Dimethylanilin

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - 1,4-dioxan - toluen (1 : 25 : 90).

Dung dịch (1): Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn chứa khoảng 0,25 g acid mefenamic với một hỗn hợp gồm 7,5 ml *dicloromethan* (TT) và 2,5 ml *methanol* (TT) trong 10 min. Ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch (2): Dung dịch 2,3-dimethylanilin 0,00025 % trong hỗn hợp *dicloromethan* - *methanol* (3 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 40 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, làm khô bằng một luồng khí nóng. Phun bản mỏng bằng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol 20 %* (TT). Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 30 min và ngay lập tức đặt vào bình thủy tinh kín chứa hơi acid nitric trong 15 min [hơi acid nitric có thể được tạo ra bằng cách nhỏ từng giọt *dung dịch acid sulfuric 7 M* (TT) vào một dung dịch chứa 10 % *natri nitrit* (TT) và 3 % *kali iodid* (TT)]. Đặt bản mỏng dưới một luồng khí nóng trong 15 min và phun *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % trong ethanol 96 %*. Nếu cần, để khô và phun lại một lần nữa.

Bất kỳ vết nào tương ứng với 2,3-dimethylanilin trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được đậm hơn vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (2) (100 phần triệu).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - 1,4-dioxan - toluen (1 : 25 : 90).

Dung dịch (1): Dung dịch (1) ở mục 2,3-Dimethylanilin.

Dung dịch (2): Lấy 0,1 ml dung dịch (1) pha loãng thành 50 ml bằng hỗn hợp *dicloromethan* (TT) - *methanol* (TT) (3 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Đặt bản mỏng vào bình thủy tinh kín chứa hơi iod trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (2) (0,2 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào có giá trị R_f nhỏ hơn hoặc bằng 0,04.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Dùng 40 ml *ethanol* (TT) và thêm *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* tới 800 ml.

Dung dịch đệm phosphat pH 8,0: Hòa tan 5,59 g *dikali hydrophosphat* (TT) và 0,41 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* để thu được dung dịch có nồng độ 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg acid mefenamic chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *ethanol* (TT) để hòa tan, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* đến vạch, trộn đều. Pha loãng dung dịch thu được với *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* để thu được dung dịch có nồng độ 10 µg/ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở 286 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* làm mẫu trắng. Tính lượng acid mefenamic, $C_{15}H_{15}NO_2$, được hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 60 % (Q) lượng acid mefenamic, $C_{15}H_{15}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g acid mefenamic vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml *ethanol* (TT) ẩm đã được trung hòa trước, sử dụng *dung dịch đỏ phenol* (TT) làm chỉ thị. Hòa tan bằng cách đun nóng và siêu âm xen kẽ nhau. Làm nguội, thêm *ethanol* (TT) đã được trung hòa trước vừa đủ 100 ml, trộn đều và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) với chỉ thị là *dung dịch đỏ phenol* (TT).

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương ứng với 24,13 mg $C_{15}H_{15}NO_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô.

Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid, giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

ACID METHACRYLIC VÀ ETHYL ACRYLAT ĐỒNG TRÙNG HỢP (1 : 1)

Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp có khối lượng phân tử tương đối trung bình khoảng 250.000. Tỷ lệ nhóm carboxylic so với nhóm ester khoảng 1 : 1. Chế phẩm có thể ở dạng acid (loại A) hoặc được trung hòa một phần bằng natri hydroxyd (loại B), có thể chứa chất điện hoạt như natri dodecyl sulfat và polysorbat 80.