https://nhathuocngocanh.com/


## THUỐC TIÊM PIRACETAM

Là dung dịch vô khuẩn của piracetam trong nước để pha thuốc 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:

**Hàm lượng piracetam,** $C_6H_{10}N_2O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**
Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**
A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic piracetam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng khoảng 0,1 g piracetam, thêm 1 giọt *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)*. Sau đó thêm 1 giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, trộn đều, sẽ có màu tím chuyển sang xanh da trời và cuối cùng là màu xanh lá cây.

**pH**
Từ 4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Tạp chất liên quan**
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Định lượng
*Dung dịch thử*: Hòa loãng một thể tích chế phẩm với pha động để được dung dịch có nồng độ piracetam khoảng 0,5 mg trong 1 ml.
*Dung dịch đối chiếu*: Hòa loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
*Cách tiến hành:*
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao pic chính bằng khoảng 10 % của thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ với khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic chính.
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

**Nội độc tố vi khuẩn** (Phụ lục 13.2)
Không được quá 0,04 EU trong 1 mg piracetam.

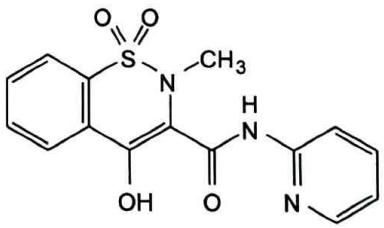
**Định lượng**
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
*Pha động: Methanol - nước* (10 : 90).
*Dung dịch thử:* Hòa loãng một thể tích chính xác chế phẩm trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,1 mg piracetam trong 1 ml.
*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 100 mg piracetam chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.
*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 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
*Cách tiến hành:*
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hiệu năng của cột xác định trên pic piracetam không được nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic piracetam từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng piracetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_{10}N_2O_2$ trong piracetam chuẩn.

**Bảo quản**
Trong đồ đựng kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**
Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

**Hàm lượng thường dùng**
Ống tiêm: 1 g/5 ml.

## PIROXICAM




$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ P.t.l: 331,4

Piroxicam là 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxyd, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**
Bột kết tinh đa hình màu trắng hay ngà vàng. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol khan.

**Định tính**
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của piroxicam chuẩn.

https://nhathuocngocanh.com/



Nếu phổ hồng ngoại ở dạng rắn của chế phẩm và piroxicam chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong thể tích tối thiểu của *methylen cloric (TT)*, bốc hơi đến khô trên cách thủy và ghi lại phổ hồng ngoại của các cắn mới thu được.

**Tạp chất liên quan**

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

*Pha động*: *Acetonitril ($TT_1$) - dung dịch kali dihydrophosphat 0,681 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric* (30 : 70).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 75 mg chế phẩm trong *acetonitril ($TT_1$)*, làm ấm nhẹ nếu cần, và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 7 mg piroxicam chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, D, G và J) trong *acetonitril ($TT_1$)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng *acetonitril ($TT_1$)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *acetonitril ($TT_1$)*.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành*:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của piroxicam.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo piroxicam chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, D, G và J.

Thời gian lưu tương đối so với piroxicam (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất G khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 1,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

*Giới hạn:*

Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,6.

Tạp chất A, B, D, G, J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp đơn 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 (2) (0,10 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Pyridin-2-amin.

Tạp chất B: 4-hydroxy-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất C: 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất D: Methyl (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl) acetat.

Tạp chất E: Ethyl (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acetat.

Tạp chất F: 1-methylethyl (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acetat.

Tạp chất G: Methyl 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất H: Ethyl 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất I: 1-methylethyl 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất J: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất K: Ethyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất L: 1-methylethyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin -3-carboxylat 1,1- dioxid.

**Kim loại nặng**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không; 105 °C; 4 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 0,250 g chế phẩm trong 60 ml hỗn hợp đồng thể tích của *anhydrid acetic (TT)* và *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,14 mg $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

https://nhathuocngocanh.com/


**Loại thuốc**
Ức chế cyclo-oxygenase (COX), giảm đau, chống viêm.

**Chế phẩm**
Viên nén, nang, thuốc tiêm, thuốc đạn.

## NANG PIROXICAM

Là nang cứng chứa piroxicam.
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 piroxicam,** $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**
A. Trong phần Tạp chất liên quan, vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
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 piroxicam thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)
*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.
*Môi trường hòa tan:* 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
*Tốc độ quay:* 100 r/min.
*Thời gian:* 45 min.
*Cách tiến hành:*
*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml.
*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 10 mg piroxicam chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* để hòa tan, pha loãng bằng *nước cất* đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml khác, pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc đều.
Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng 242 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính lượng piroxicam hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ trong piroxicam chuẩn. Có thể lấy A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 242 nm là 352 để tính hàm lượng chất giải phóng được.
*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % (Q) piroxicam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.
*Ghi chú:* Nếu vỏ nang ảnh hưởng đến kết quả phân tích, lấy hết bột thuốc trong 6 nang và hòa tan vỏ nang rỗng trong thể tích môi trường hòa tan đã quy định. Tiến hành thử như trên và tính hệ số hiệu chỉnh. Hệ số hiệu chỉnh không được lớn hơn 25 % hàm lượng ghi trên nhãn.

**2-Pyridylamin**
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
*Bản mỏng: Silica gel* $GF_{254}$.
*Dung môi khai triển: Diethylamin - dicloromethan* (1 : 8).
*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam, lắc kỹ với 25 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cắn trong 2 ml *dicloromethan (TT).*
*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch 2-pyridylamin 0,010 % trong *dicloromethan (TT).*
*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với 2-pyridylamin phải không được có màu đậm hơn vết có được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

**Tạp chất liên quan**
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
*Bản mỏng: Silica gel* $GF_{254}$.
*Dung môi khai triển: Toluen - acid acetic* (90 : 10).
*Dung dịch thử (1):* Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam trong 25 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cắn trong 2 ml *dicloromethan (TT).*
*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml với *dicloromethan (TT).*
*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch piroxicam chuẩn 0,20 % trong *dicloromethan (TT).*
*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 50 ml với *dicloromethan (TT).*
*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7,5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) phải không được có màu đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua vết nằm trên đường xuất phát.

**Định lượng**
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
*Pha động: Methanol - dung dịch đệm* (60 : 40).
*Dung dịch đệm:* Trộn dung dịch (1) chứa 5,35 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 100 ml *nước* vào dung dịch (2) chứa 7,72 g *acid citric (TT)* trong 400 ml *nước*, sau đó pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.
*Dung dịch thử:* Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 10 mg piroxicam vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung