

TAMOXIFEN CITRAT

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - acid trifluoroacetic (35 : 65 : 0,1).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên cho vào bình định mức thích hợp (sao cho nồng độ tadalafil thu được không lớn hơn 6 mg/ml), thêm dung môi pha mẫu khoảng 50 % thể tích bình và lắc 15 min để viên rã (nếu vẫn chưa rã hết, siêu âm 2 min cho rã hoàn toàn). Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, trộn đều. Để yên 1 h. Nếu cần, pha loãng dung dịch thu được để được dung dịch có chứa 0,25 mg/ml tadalafil. Ly tâm hoặc lọc dung dịch thu được.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,25 mg/ml tadalafil chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Chuyển đổi một phần tadalafil thành đồng phân 6R,12aS: Chuyển 25 ml dung dịch đối chiếu vào một bình chứa thích hợp. Thêm 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), lắc đều và để yên trong 30 min. Trung hòa dung dịch đến pH 7 bằng cách thêm từng giọt acid trifluoroacetic (TT) (dung dịch này ổn định trong vòng 1 tháng khi được bảo quản trong tủ lạnh).

Dung dịch độ nhạy: Pha loãng dung dịch đối chiếu để thu được dung dịch chứa 0,25 µg/ml tadalafil trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, dung dịch phù hợp hệ thống và dung dịch độ nhạy.

Thời gian lưu tương đối so với tadalafil của đồng phân 6R,12aS là 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic tadalafil không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tadalafil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tadalafil và pic đồng phân 6R,12aS không nhỏ hơn 3. Trên sắc ký đồ của dung dịch độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic tadalafil không nhỏ hơn 20.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, theo phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Tạp đơn: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,3 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, dung dịch phù hợp hệ thống và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu và dung dịch phù hợp hệ thống.

Thời gian lưu tương đối so với tadalafil của đồng phân 6R,12aS là 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic tadalafil không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tadalafil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tadalafil và pic đồng phân 6R,12aS không nhỏ hơn 3.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng tadalafil, C₂₂H₁₉N₃O₄, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tadalafil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng C₂₂H₁₉N₃O₄ của tadalafil chuẩn.

Bảo quản

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

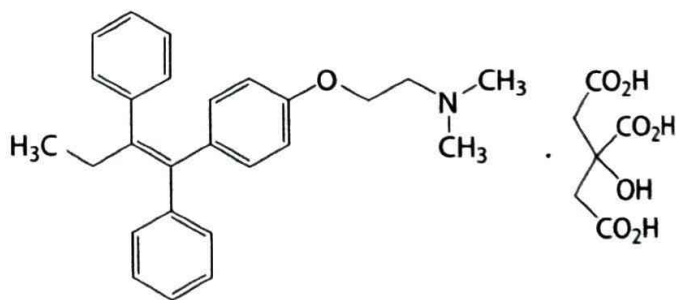
Loại thuốc

Thuốc ức chế men phosphodiesterase typ 5 với tác dụng giãn mạch; điều trị rối loạn cương dương.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 20 mg.

TAMOXIFEN CITRAT



C₂₆H₂₉NO.C₆H₈O₇

P.t.l: 563,6

Tamoxifencitrat là 2-[4-[(Z)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-N,N-dimethylethanamin dihydrogen 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₂₆H₂₉NO.C₆H₈O₇, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng.

Tan trong methanol, khó tan trong nước và aceton.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của tamoxifen citrat chuẩn. Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *aceton* (TT), bay hơi đến khô và dùng cân để đo phổ mới.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 350 nm có hai hấp thụ cực đại ở 237 nm và 275 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 237 so với độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm từ 1,45 đến 1,65.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Triethylamin - toluen (10 : 90).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tamoxifen citrat chuẩn và 10 mg clomifen citrat chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Kiểm tra dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 40 thể tích *acetonitril* (TT) và 60 thể tích dung dịch chứa 0,09 % *natri dihydrophosphat* (TT) và 0,48 % *N,N*-dimethyloctylamin (TT), điều chỉnh pH đến 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha các dung dịch sau trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng ngay sau khi pha:

Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 15 mg tamoxifen citrat chuẩn dùng cho thử hiệu năng trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong 30 min.

Thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của tamoxifen.

Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), sắc ký đồ thu được phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo tamoxifen citrat chuẩn dùng cho thử hiệu năng và pic tạp chất F phải được tách khỏi pic chính đến tận đường nền. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tạp chất F không nhỏ hơn 3.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tổng diện tích pic các tạp chất (trừ tạp chất A): Không được quá 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và pic tương ứng với citrat (thời gian lưu khoảng 2,5 min).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-[4-[(*E*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin [(*E*)-isomer].

Tạp chất B: 1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1,2-diphenylbutan-1-ol.

Tạp chất C: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphenylethenyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

Tạp chất D: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphenylprop-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

Tạp chất E: 2-[2-[(*EZ*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

Tạp chất F: 2-[4-[(*Z*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N*-methylethanamin.

Tạp chất G: (2*RS*)-1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenylbutan-1-on.

Tạp chất H: 2-[4-[(*Z*)-1-[4-[(*RS*)-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]phenylmethyl]phenyl]-2-phenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 65 °C; 4 h trong chân không).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 75 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) dùng dung dịch *naphtolbenzein* (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 56,36 mg C₃₂H₃₇NO₈.

VIÊN NÉN TAMOXIFEN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống ung thư đối kháng thụ thể estrogen.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TAMOXIFEN

Là viên nén chứa tamoxifen citrat.

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 tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều đơn vị liều, phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thử phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ tại các bước sóng tương ứng với các bước sóng cực đại và cực tiểu trên phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch chuẩn.

B. Cho 1 viên nén vào ống nghiệm dung tích 15 ml, thêm 4 ml *pyridin* (TT) và 2 ml *anhydrid acetic* (TT), lắc sẽ thấy xuất hiện màu vàng ngay lập tức. Đun nóng nhẹ trong cách thủy, xuất hiện màu hồng đến màu đỏ đậm, chứng tỏ sự có mặt của ion citrat.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (TT).

Tốc độ quay: 100 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.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan tamoxifen citrat chuẩn trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tamoxifen tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm.

Tính lượng tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác tamoxifen citrat chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được

dung dịch có nồng độ tamoxifen tương đương với dung dịch thử.

Dung dịch thử: Cho 1 viên nén vào bình định mức 100 ml, đầm nát bằng đũa thủy tinh, thêm 75 ml *methanol* (TT) và lắc 5 min. Thêm *methanol* (TT) đến vạch và lắc đều, lọc qua giấy lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm. Dùng *methanol* (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri 1-octansulfonat* (TT) trong 320 ml nước, thêm 2 ml *acid acetic băng* (TT), trộn đều, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 200 µg/ml tamoxifen citrat chuẩn trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg tamoxifen vào ống ly tâm dung tích 50 ml có nắp. Thêm 30,0 ml pha động, lắc cơ học ít nhất 15 min. Ly tâm ở tốc độ 1000 r/min. Pha loãng 5,0 ml dịch trong phía trên thành 25,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tamoxifen thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 3,0 %.

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

Tính hàm lượng tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc chống ung thư.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.