

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (6,0 %).

Bỏ qua pic tương ứng với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

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

Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (1 : 1).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 7,8 g natri dihydro-phosphat (TT) trong 1000 ml nước, thêm 1 ml triethylamin (TT) và điều chỉnh đến pH 2,3 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (60 : 40).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành một mịn. Cân một lượng bột viên tương đương với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, phân tán trong 100 ml dung môi pha mẫu và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng tenofovir disoproxil fumarat chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch 0,120 %. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng phần trăm của tenofovir disoproxil fumarat, $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tenofovir disoproxil trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$ trong tenofovir disoproxil fumarat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ phòng.

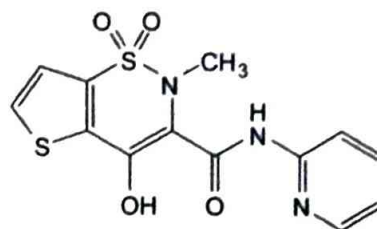
Loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus.

Hàm lượng thường dùng

300 mg.

TENOXICAM



$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

P.t.l: 337,4

Tenoxicam là 4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e][1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, màu vàng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, rất ít tan trong ethanol khan, tan trong dung dịch acid và dung dịch kiềm.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của tenoxicam chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn ở trạng thái rắn có sự khác biệt thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ methylen clorid (TT), bay hơi trên cách thủy đến khô, ghi phổ của cặn mới thu được.

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (25 : 75), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

Pha động B: Hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (75 : 25), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp acetonitril - nước (1 : 1), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 35 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi, siêu âm và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 7 mg pyridin-2-amin (TT) (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn

của tenoxicam (chứa tạp chất B, G và H) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *cyanosilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	96	4
5 - 16	96 → 76	4 → 24
16 - 25	76	24

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B, G và H. Để định tính pic của tạp chất G và H, hai pic này có thể bị đảo thứ tự rửa giải, phải so sánh chiều cao các pic này với các pic tương ứng trên sắc ký đồ được cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam.

Thời gian lưu tương đối so với tenoxicam (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất G khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất H (hoặc tạp chất G nếu pic bị đảo thứ tự rửa giải) và pic của tenoxicam ít nhất là 1,3; độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của tạp chất H ít nhất là 1,3. Nếu cần, để đạt độ phân giải theo yêu cầu thì điều chỉnh pH của pha động trong khoảng từ 3,0 đến 3,4.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,2; tạp chất B là 2,0.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Pyridin-2-amin.

Tạp chất B: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất C: N-methylthiophen-2-carboxamid.

Tạp chất D: N-methyl-N'-(pyridin-2-yl)-ethandiamid.

Tạp chất E: 2-Methylthieno[2,3-d]isothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxid.

Tạp chất F: 4-Hydroxy-N,2-dimethyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất G: 4-Hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất H: Acid 3-[(methylamino)sulfonyl]thiophen-2-carboxylic.

Kim loại nặng

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

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 5 ml dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

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 5 ml acid formic khan (TT).

Thêm 70 ml acid acetic khan (TT). Định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), 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 (CD) tương đương với 33,74 mg C₁₃H₁₁N₃O₄S₂.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau, kháng viêm.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN TENOXICAM

Là viên nén chứa tenoxicam.

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 tenoxicam, C₁₃H₁₁N₃O₄S₂, từ 92,5 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi triển khai: Acid formic khan - aceton - dicloromethan (4 : 30 : 70).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có