

Tạp chất E: (2*E*,4*E*)-4-(4,4-dimethylpent-2-yn-1-yliden)-*N,N'*-dimethyl-*N,N'*-bis(naphthalen-1-ylmethyl)pent-2-en-1,5-diamin.

Tạp chất F: (2*Z*)-*N*,6,6-trimethyl-*N*-(naphthalen-2-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (cis-isoterbinafin).

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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT), thêm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 32,79 mg C₂₁H₂₆ClN.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

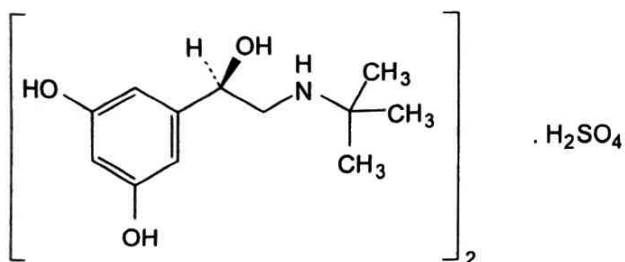
Loại thuốc

Thuốc chống nham.

Chế phẩm

Viên nén.

TERBUTALIN SULFAT



và đồng phân đối quang

(C₁₂H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄

P.t.l: 548,7

Terbutalin sulfat là bis[(1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol] sulfat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % (C₁₂H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của terbutalin sulfat

chuẩn. Nếu phổ đo được ở trạng thái rắn của chế phẩm và terbutalin sulfat chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong một lượng nhỏ methanol không có aldehyd (TT), bốc hơi đến khô, ghi phổ của cần thu được. B. 5 ml dung dịch S ở mức Giới hạn acid phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ở bước sóng 400 nm (dùng cốc đo 1 cm) không lớn hơn 0,11 (Phụ lục 4.1).

Giới hạn acid

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10 ml dung dịch S. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 1,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm amoni format 0,05 M: Hòa tan 3,15 g amoni format (TT) trong 980 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng cách thêm khoảng 8 ml acid formic khan (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Hòa tan 4,23 g natri hexansulfonat (TT) trong 770 ml dung dịch đệm amoni format 0,05 M và thêm 230 ml methanol (TT), trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 75,0 mg chế phẩm, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 7,5 mg tạp chất C chuẩn của terbutalin và 22,5 mg terbutalin sulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 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 base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian bằng 6 lần thời gian lưu của terbutalin.

Thời gian lưu của tạp chất C khoảng 9 min, của terbutalin khoảng 11 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic terbutalin ít nhất bằng 2,0. Điều chỉnh pha động nếu cần, giảm tỷ lệ methanol làm tăng thời gian lưu.

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

Tạp chất C không được có diện tích lớn hơn hai lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,02 %).

Ghi chú:

Tạp chất C: 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanon.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 70 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 54,87 mg $C_{24}H_{40}N_2O_{10}S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích beta₂ giao cảm, thuốc giãn phế quản.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM TERBUTALIN SULFAT

Là dung dịch vô khuẩn có chứa terbutalin sulfat 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 terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel*.

Dung môi khai triển: *Isopropanol - cyclohexan - acid formic* (13 : 5 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm, nếu cần pha loãng với *dung dịch natri clorid 0,9 %* (TT) để thu được dung dịch có chứa 0,5 mg/ml terbutalin sulfat.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml terbutalin sulfat chuẩn trong *dung dịch natri clorid 0,9 %* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch *4-aminoantipyrin* (TT) 2 % trong *methanol* (TT), để khô ngoài không khí. Tiếp tục phun lên bản mỏng dung dịch *kali fericyanid* (TT) 8 % trong hỗn hợp *amoniac - nước* (4 : 1). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có R_f giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

pH của chế phẩm phải từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 1250,0 EU/mg terbutalin sulfat (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch tạo cặp ion: Hòa tan 3,15 g *amoni format* (TT) trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid formic* (TT), thêm 5,49 g *natri 1-hexansulfonat* (TT) và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, trộn đều. Lọc và đuổi khí.

Pha động: *Dung dịch tạo cặp ion - methanol* (77 : 23).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch chế phẩm. Nếu cần pha loãng với *nước* để thu được dung dịch có chứa 0,5 mg/ml terbutalin sulfat.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml terbutalin sulfat chuẩn trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 1,0 mg/ml terbutalin sulfat chuẩn và 0,4 mg/ml tạp chất C chuẩn của terbutalin sulfat trong 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 276 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối so với terbutalin của tạp chất C khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic