

Ghi chú:

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

Bảo quản

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

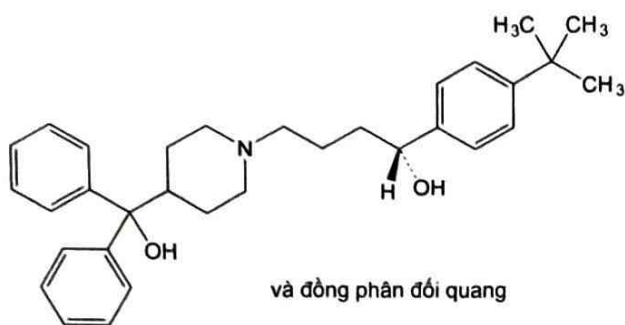
Loại thuốc

Kích thích beta₂ giao cảm, thuốc giãn phế quản.

Hàm lượng thường dùng

2,5 mg; 5 mg.

TERFENADIN



C₃₂H₄₁NO₂

P.t.l: 471,7

Terfenadin là (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-ol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₃₂H₄₁NO₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước và trong acid hydrocloric loãng, dễ tan trong methylen clorid, tan trong methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Điểm chảy từ 146 °C đến 152 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 259 nm và hai vai tại 253 nm và 270 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại hấp thụ phải từ 13,5 đến 14,9.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - methylen clorid (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong methylen

clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg terfenadin chuẩn trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha loãng 600 ml acetonitril (TT) thành 1000 ml bằng dung dịch đệm phosphat diethylamoni pH 6,0 (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15 mg tạp A chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 0,1 g kali iodid (TT) trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 217 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic terfenadin và pic tạp chất A ít nhất là 5,0 và thừa số dung lượng của terfenadin không nhỏ hơn 2,0, sử dụng kali iodid (TT) là thành phần không lưu giữ [dung dịch đối chiếu (4)].

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

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

Tổng tạp chất: Tổng diện tích pic của các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,025 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,005 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on).

Tạp chất B: (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-ol.

Tạp chất C: 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin 1-oxid.

Tạp chất D: (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-ol.

Tạp chất E: Acid 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]piperidin-4-carboxylic.

Tạp chất F: 1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]but-3-enyl]-4-(diphenylmethyl)piperidin.

Tạp chất G: [1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]but-3-enyl]piperidin-4-yl]diphenylmethanol.

Tạp chất H: [1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]butyl]piperidin-4-yl]diphenylmethanol.

Tạp chất I: Diphenyl(piperidin-4-yl)methanol.

Tạp chất J: Ethyl 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]piperidin-4-carboxylat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, áp suất không quá 0,5 kPa).

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 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 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 perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 47,17 mg $C_{32}H_{41}NO_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_1 .

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TERFENADIN

Là viên nén chứa terfenadin.

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 terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên chứa 0,2 g terfenadin với 20 ml *dicloromethan* (TT), thêm 10 ml *dung dịch natri*

hydroxyd 0,1 M (TT) và tiếp tục lắc, để tách lớp và lấy lớp *dicloromethan*. Rửa lớp *dicloromethan* bằng 10 ml *nước*, lắc với 2 g *natri sulfat khan* (TT) và lọc. Thêm 0,2 ml dịch lọc vào 0,3 g *kali bromid* (TT) trong cối, dùng chày trộn đều, làm ẩm để loại dung môi và chuẩn bị đĩa nén từ hỗn hợp thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của terfenadin.

B. Trong mục 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 terfenadin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 50 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 và lọc. Pha loãng dịch lọc, nếu cần, bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để được dung dịch terfenadin có nồng độ khoảng 0,006 %.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1 thể tích của dung dịch terfenadin chuẩn 0,06 % trong *methanol* (TT) thành 10 thể tích bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.

Tính lượng terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{32}H_{41}NO_2$ của terfenadin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất A

Không được quá 0,2 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên chứa 0,15 g terfenadin trong 75 ml pha động, siêu âm 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng đến 100 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,0003 % tạp chất A chuẩn của terfenadin, 1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on, trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa hỗn hợp 1 thể tích dung dịch thử và 9 thể tích dung dịch 0,015 % tạp chất A chuẩn của terfenadin trong pha động.

Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.