

CELECOXIB

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Nội độc tố vi khuẩn

Hòa tan một lượng chế phẩm với nước BET để thu được dung dịch có nồng độ cefuroxim 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,0 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành: Như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.

Sử dụng dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim natri chuẩn, tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong chế phẩm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

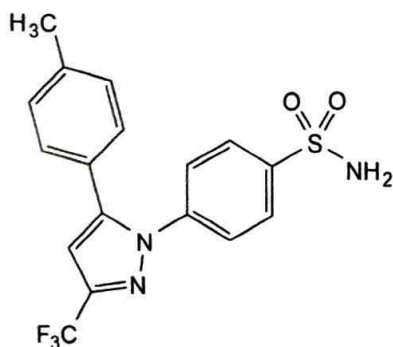
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Liều lượng thường dùng

0,5 g; 0,75 g; 1 g hoặc 1,5 g cefuroxim.

CELECOXIB



$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

P.t.l: 381,4

Celecoxib là 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình hoặc vô định hình màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan và tan trong ethanol khan, tan trong methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của celecoxib chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và

celecoxib chuẩn trong 2-propanol (TT), bay hơi dung môi đến khô, ghi phổ mới các căn thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 10 thể tích acetonitril (TT₁), 30 thể tích methanol (TT₂) và 60 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Hỗn hợp dung môi: Nước - methanol (TT₂) (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg celecoxib chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg tạp chất A chuẩn của celecoxib và 3 mg tạp chất B chuẩn của celecoxib trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (3): 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.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của celecoxib.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic của tạp chất A và B.

Thời gian lưu tương đối so với celecoxib (thời gian lưu khoảng 27 min): Tạp chất A khoảng 0,9, tạp chất B khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic celecoxib ít nhất là 1,8; độ phân giải giữa pic celecoxib và pic tạp chất B ít nhất là 1,8.

Tính hàm lượng phần trăm của tất cả các tạp chất dựa vào nồng độ của celecoxib trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,4 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,5 %.

Ngưỡng báo cáo: 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-[5-(3-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid.

Tạp chất B: 4-[3-(4-methylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid.

Kim loại nặng

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

Hỗn hợp dung môi: Nước - acetone (15 : 85).

Dùng 0,5 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 8.

Dùng 1 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm, sử dụng chén platin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong celecoxib chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, tránh ẩm. Để ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Chất ức chế cyclo-oxygenase (COX-2); thuốc giảm đau, chống viêm.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

NANG CELECOXIB

Là nang cứng chứa celecoxib.

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 celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml. Hòa tan 15,2 g trisodium phosphate dodecahydrat (TT) và 10 g natri lauryl sulfat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH $12,0 \pm 0,05$

bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), nếu cần.

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, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Siêu âm hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 60 ml hỗn hợp dung môi methanol - nước (75 : 25) và pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 254 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ của celecoxib chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch đệm (10 : 30 : 60).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,36 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH $3,0 \pm 0,05$ bằng acid phosphoric (TT).

Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (25 : 75).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg celecoxib vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu, siêu âm 30 min để hòa tan, duy trì nhiệt độ bể siêu âm khoảng 25 °C, sau đó thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng 2,0 ml dịch trong thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 30 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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, số đĩa lý thuyết tính trên pic chính không