

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (50 phần triệu).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05%).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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

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 (2) (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2-hydroxyphenyl)acetamid.

Tạp chất B: *N*-(4-hydroxyphenyl)propanamid.

Tạp chất C: *N*-(3-cloro-4-hydroxyphenyl)acetamid.

Tạp chất D: *N*-phenylacetamid.

Tạp chất E: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon.

Tạp chất F: 4-nitrophenol.

Tạp chất G: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon oxim.

Tạp chất H: 4-(acetylamino)phenyl acetat.

Tạp chất I: 1-(2-hydroxyphenyl)ethanon.

Tạp chất J: *N*-(4-clorophenyl)acetamid (cloroacetanilid).

Tạp chất K: 4-aminophenol.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - acetone (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu (TT) với hỗn hợp dung môi trên để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1,000 g chế phẩm; sấy ở 100 °C đến 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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml nước và 30 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT). Đun sôi hồi lưu trong 1 h, làm lạnh và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 20,0 ml dung dịch, thêm 40 ml nước, 40 g nước đá, 15 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch ferroin (TT). Định lượng bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng lục. Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) tương đương với 7,56 mg $C_8H_9NO_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hạ sốt, giảm đau.

Chế phẩm

Viên nén, nang, hỗn dịch uống, dung dịch uống, viên nén sủi, viên đặt, thuốc tiêm truyền.

NANG PARACETAMOL

Là nang cứng chứa paracetamol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml acetone (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cần ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 5,8.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Tính lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri dihydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Định lượng

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 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm 100 ml nước và lắc kỹ 15 min. Thêm nước đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với nước. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M. Pha loãng với nước đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng paracetamol, C₈H₉NO₂, theo A (1 %, 1cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1cm), ở bước sóng 257 nm.

Bảo quản

Đề nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

THUỐC TIÊM TRUYỀN PARACETAMOL

Là dung dịch vô khuẩn của paracetamol trong nước để pha thuốc tiêm. Dung dịch có thể chứa các chất đệm và ổn định phù hợp.

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 paracetamol, C₈H₉NO₂, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methylen clorid - methanol (4 : 1).

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm với methanol (TT) để thu được một dung dịch có chứa 2 mg paracetamol trong 1 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg paracetamol chuẩn trong 5 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí. Soi dưới ánh sáng đèn tử ngoại bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

pH

Từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ hấp thụ

Độ hấp thụ của chế phẩm tại bước sóng 500 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,04.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 0,05 M.

Dung dịch thử: Là dung dịch chế phẩm (nồng độ 10 mg/ml).

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

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 0,002 % 4-aminophenol và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.