

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch tạp chất B chuẩn nồng độ 0,1 mg/ml trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký đã được bão hòa với hơi amoniac và để yên ít nhất 20 min. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, phun lên bản mỏng thuốc thử Dragendorff (TT) và làm khô trong 5 min. Phun bản mỏng đã làm khô với dung dịch *natri nitrit* (TT) 50 mg/ml đến khi vết tạp chất B trong dung dịch đối chiếu xuất hiện. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào tương ứng với vết tạp chất B không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: (2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon)hydroclorid.

Tạp chất hữu cơ

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử, điều kiện sắc ký và quy định sự phù hợp của hệ thống sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic tramadol.

Tính phần trăm mỗi tạp chất (nếu có) dựa vào diện tích pic của mỗi tạp chất và tổng diện tích của tất cả các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,4 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (RS,SR)-1-(3-Methoxyphenyl)-2-(dimethylamino-methyl)cyclohexanol hydroclorid.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 2 ml *acid trifluoroacetic* (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch A (30 : 70). Nếu cần thì điều chỉnh tỷ lệ các thành phần trong pha động để đạt yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chính xác chế phẩm trong pha động và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid 1,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác tramadol hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng bằng

pha động để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid 1,5 mg/ml.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Dung dịch chứa tramadol hydroclorid chuẩn 0,05 mg/ml và tạp chất A chuẩn 0,05 mg/ml trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A là 0,9 và của pic tramadol là 1,0; độ phân giải giữa pic tạp chất A và tramadol không được nhỏ hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ dựa vào diện tích pic tramadol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ trong tramadol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau loại opioid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

NANG TRAMADOL

Là nang cứng chứa tramadol hydroclorid.

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 tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 50 mg tramadol hydroclorid với 25 ml *methanol* (TT) trong 5 min, lọc và bốc hơi dịch lọc đến cạn. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của tramadol hydroclorid.

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 tramadol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch đối chiếu (2) để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,055 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp, pha loãng nếu cần với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid tương đương dung dịch chuẩn.

Tính lượng tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, đã hòa tan từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ của tramadol hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acid trifluoroacetic - acetonitril - nước (1 : 30 : 69).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,5 g tramadol hydroclorid vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml pha động, siêu âm để hòa tan, để nguội và thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc phù hợp.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0015 % tramadol hydroclorid chuẩn và 0,0015 % tạp chất A chuẩn của tramadol trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 271 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic chính.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tramadol và pic tạp chất A của tramadol ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất A: Diện tích pic tương ứng với tạp chất A không

được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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) (0,2 %).

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch đối chiếu (2) và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg tramadol hydroclorid vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml pha động, siêu âm để hòa tan, để nguội và thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc phù hợp.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,025 % tramadol hydroclorid chuẩn trong pha động.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tramadol và pic tạp chất A của tramadol ít nhất là 3,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng phần trăm của tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ của tramadol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

THUỐC TIÊM TRAMADOL

Là dung dịch vô khuẩn của tramadol hydroclorid 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 tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.