

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

terbutalin không nhỏ hơn 2,0; số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic terbutalin không nhỏ hơn 1500; hệ số đối xứng của pic terbutalin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic terbutalin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm của terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic terbutalin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ trong terbutalin sulfat chuẩn.

Ghi chú:

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

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kích thích β_2 giao cảm, thuốc giãn phế quản.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg/ml; 1 mg/ml.

VIÊN NÉN TERBUTALIN SULFAT

Là viên nén chứa terbutalin sulfat. 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 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

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 giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng terbutalin sulfat đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng, thể tích tiêm là 100 μ l.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch terbutalin sulfat chuẩn trong nước có nồng độ tương đương nồng độ terbutalin sulfat trong dung dịch thử.

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

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch chuẩn và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cho 1 viên vào bình định mức có dung tích thích hợp, thêm một thể tích *dung dịch acid sulfuric 0,05 N (TT)* tương đương với 10 % thể tích bình, lắc để viên rã và thêm nước đến vạch, trộn đều, lọc.

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: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 10 mg terbutalin sulfat vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 N (TT)* và 20 ml nước, lắc 15 min sau đó thêm nước đến vạch và trộn đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng thích hợp terbutalin sulfat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch chứa 1 mg/ml terbutalin sulfat. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 N (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước, trộn đều.

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 $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

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 terbutalin không nhỏ hơn 2,0; số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic terbutalin không nhỏ hơn 1500; hệ số đối xứng của pic terbutalin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic terbutalin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm của terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic terbutalin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ trong terbutalin sulfat chuẩn.