

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.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. 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.

B. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử với pha động vừa đủ 10,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này với pha động vừa đủ 100,0 ml.

Cách tiến hành:

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %); diện tích của bất kỳ pic tạp đơn nào khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Tổng diện tích tất cả các pic, trừ pic chính, không lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %); bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,75 EU/mg tramadol hydroclorid (Phụ lục 13.2).

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).

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

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 1,5 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn trong pha động.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Dung dịch có chứa 0,05 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn và 0,05 mg/ml 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 tại bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với pic tramadol là 0,9; độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tramadol không nhỏ hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của mỗi chất thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng 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, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

50 mg/ml; ống 1 ml, 2 ml.

VIÊN NÉN TRAMADOL VÀ PARACETAMOL

Là viên nén chứa tramadol hydroclorid và paracetamol. 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 tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, 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 các dung dịch thử tramadol và dung dịch thử paracetamol phải tương ứng với thời gian lưu của pic tramadol và pic paracetamol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Tính lượng tramadol hydroclorid và paracetamol đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,68 %, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 4).