

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và nồng độ của tramadol hydroclorid trong dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

O-desmethyl-tramadol, tạp chất A: Mỗi tạp chất không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất phân hủy: Không được quá 0,8 %.

Bỏ qua các pic của dung môi pha mẫu.

Ghi chú:

O-desmethyl-tramadol: 3-[(1*R,S*,2*R,S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-hydroxycyclohexyl]phenol.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung môi pha mẫu và dung dịch thử gốc như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử tramadol: Pha loãng dung dịch thử gốc trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid khoảng 75 µg/ml.

Dung dịch thử paracetamol: Pha loãng dung dịch thử gốc trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 65 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,065 mg/ml paracetamol chuẩn và 0,075 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu (siêu âm để hòa tan nếu cần).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel liên kết hóa học với nhóm phenyl* (1,5 - 10 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm với tramadol hydroclorid và 249 nm với paracetamol.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của paracetamol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic paracetamol và pic tramadol không nhỏ hơn 10,0; hệ số đối xứng của pic paracetamol và pic tramadol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic paracetamol và pic tramadol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử tramadol, dung dịch thử paracetamol và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của paracetamol, C₈H₉NO₂, và tramadol hydroclorid, C₁₆H₂₅NO₂.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic paracetamol, diện tích pic tramadol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng, dung dịch chuẩn, hàm lượng C₈H₉NO₂ trong paracetamol chuẩn và C₁₆H₂₅NO₂.HCl trong tramadol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

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

TRIAMCINOLON ACETONID

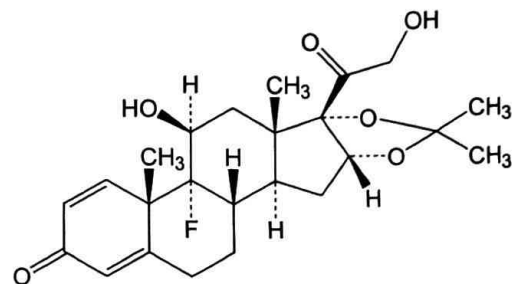
Loại thuốc

Thuốc giảm đau kết hợp nhóm opioid và nhóm giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng

Tramadol 37,5 mg và paracetamol 325 mg.

TRIAMCINOLON ACETONID



C₂₄H₃₁FO₆

P.t.l: 434,5

Triamcinolon acetonid là 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % C₂₄H₃₁FO₆, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của triamcinolon acetonid chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và triamcinolon acetonid chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol* (TT), bốc hơi đến khô. Ghi phổ mới các cần thu được bằng cách tạo đĩa nén với muối halogen hoặc tạo bột nhão với *parafin lỏng* (TT).

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

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

Bản mỏng: *Silica gel F₂₅₄*.

Dung môi khai triển: Thêm hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước* và 8 thể tích *methanol* (TT) vào hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether* (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT), trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg triamcinolon hexacetonid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát ngay dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

C. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

D. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng* (TT) và nung trong chén nung đến khi thu được cặn gần như trắng (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước, 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁) và khoảng 1 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Thêm 1,0 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml dung dịch alizarin S (TT) và 0,1 ml dung dịch zirconyl nitrat (TT). Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ +110° đến +117°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Acetonitril - nước dùng cho sắc ký (32 : 68).

Pha động B: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động B và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg triamcinolon acetamid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất B và C) trong pha động B và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25,0 mg triamcinolon acetamid chuẩn trong pha động B và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	100	0
20 - 40	100 → 0	0 → 100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo triamcinolon acetamid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất B và C.

Thời gian lưu tương đối so với triamcinolon acetamid (thời gian lưu khoảng 16 min) của tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8.

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 tạp chất B ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất C: Diện tích pic của tạp chất C không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 9-fluoro-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (triamcinolon).

Tạp chất B: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4,14-trien-3,20-dion (Δ14-triamcinolon acetamid).

Tạp chất C: 9-fluoro-11β,21,21-trihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion (triamcinolon acetamid 21-aldehyd hydrat).

Tạp chất D: 9-cloro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion (9α-cloro triamcinolon acetamid).

Tạp chất E: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-4-en-3,20-dion (1,2-dihydrotriamcinolon acetamid).

Tạp chất F: 9-fluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (21-acetat triamcinolon acetamid).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Pha động: Pha động A.

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

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

Thời gian lưu của triamcinolon acetonid khoảng 16 min.

Tính hàm lượng phần trăm của triamcinolon acetonid, $C_{24}H_{31}FO_6$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{24}H_{31}FO_6$ trong triamcinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Kem bôi da.

KEM TRIAMCINOLON ACETONID

Là kem bôi trên da có chứa triamcinolon acetonid trong tá dược kem thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc” (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng triamcinolon acetonid, $C_{24}H_{31}FO_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Thuốc kem có màu trắng hoặc trắng hơi ngà, đồng nhất.

Định tính

A. Trong phần 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 triamcinolon acetonid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat.

Dung dịch thử: Lấy một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 5 mg triamcinolon acetonid cho vào bình nón, thêm 50 ml cloroform (TT) và 15 g natri sulfat khan (TT), lắc mạnh đến khi tan, lọc và làm trong dịch lọc (nếu cần) bằng cách thêm natri sulfat khan (TT) và lọc lại. Làm bay hơi dung dịch thu được đến gần khô và hòa tan cần bằng 10 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch triamcinolon acetonid chuẩn 0,05 % trong cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra để ngoài không khí. Phun hỗn hợp đồng thể tích dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT) và dung dịch xanh tetrazolium 0,2 % trong methanol (TT) lên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về màu sắc và vị trí với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ có một vết chính.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (30 : 70), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 37 mg triamcinolon acetonid chuẩn vào bình định mức 50 ml, hòa tan bằng isopropanol (TT) và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với isopropanol (TT). Pha loãng dung dịch thu được với cùng một thể tích pha động.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng kem chứa khoảng 1,5 mg triamcinolon acetonid trong ống nghiệm 50 ml có nút đậy, thêm 20,0 ml dung dịch isopropanol (TT), đậy chặt nắp. Đun nóng 60 °C trong 5 min trong cách thủy, lắc cẩn thận 30 s. Lặp lại đun và lắc 3 lần. Làm lạnh trong nước đá từ 15 min đến 20 min. Ly tâm trong 15 min ở -5 °C, pha loãng dung dịch ly tâm với đồng lượng thể tích pha động. Làm lạnh trong nước đá từ 10 min đến 15 min. Lọc qua bông thủy tinh và lọc qua giấy lọc.

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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng triamcinolon acetonid, $C_{24}H_{31}FO_6$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{31}FO_6$ của triamcinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống viêm steroid dùng tại chỗ.

Hàm lượng thường dùng

Kem bôi da 0,1 %.