

TRIMETAZIDIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tạp đơn 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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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) (0,05 %) và bỏ qua pic của acid maleic.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-2-(dimethylamino)-2-phenylbutanol.

Tạp chất B: Acid 3,4,5-trimethoxybenzoic.

Tạp chất C: Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

Tạp chất D: (1*RS*)-1-[(dimethylamino)methyl]-1-phenylpropyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

Tạp chất E: (2*RS*)-2-(methylamino)-2-phenylbutyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 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 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) tương đương với 50,35 mg C₂₆H₃₃NO₉.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

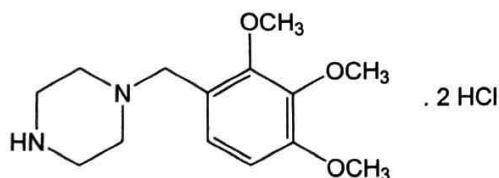
Loại thuốc

Thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích.

Chế phẩm

Viên nén.

TRIMETAZIDIN HYDROCLORID



C₁₄H₂₂N₂O₃·2HCl

P.t.l : 339,3

Trimetazidin hydroclorid là 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazin dihydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₁₄H₂₂N₂O₃·2HCl, tính theo chất đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm nhẹ.

Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của trimetazidin dihydroclorid.

B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml nước. 2 ml dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm màu hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Methanol - dung dịch natri heptansulphonat 2,87 g/l được chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 25 % (357 : 643).

Pha động B: Methanol.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg trimetazidin chuẩn dùng cho thử tính phù hợp của hệ thống trong nước và pha loãng tới 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình pha động như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	95 → 75	5 → 25
50 - 52	75 → 95	25 → 5

Cân bằng cột với pha động có thành phần ban đầu trong thời gian ít nhất 1 h.

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Thời gian lưu tương đối so với trimetazidin (thời gian lưu khoảng 25 min) của tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất H khoảng 0,6; tạp chất A và tạp chất I khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 0,95; tạp chất F khoảng 1,4; tạp chất B khoảng 1,8.

Tính phù hợp của hệ thống:

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v): Ít nhất bằng 3,0. Trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất E so với đường nền; H_v là chiều cao so với đường nền của điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất E khỏi pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tỷ số tín hiệu - nhiễu: Phép thử chỉ có giá trị khi pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có giá trị tỷ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền ít nhất là 10.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,55; tạp chất C là 0,37; tạp chất F là 0,71.

Từng tạp chất A, B, C, D, E, F, H, I: mỗi tạp có diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp đơn khác: mỗi tạp có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất E: 1-(2,4,5-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất F: 1-(2,4,6-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất B: 1,4-bis(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất C: 2,3,4-trimethoxybenzaldehyd.

Tạp chất D: (2,3,4-trimethoxyphenyl)methanol.

Tạp chất G: Piperazin.

Tạp chất H: Ethyl 4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin-1-carboxylat,

Tạp chất I: 1-methyl-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin (N-methyl trimetazidin).

Piperazin (tạp chất G)

Không được quá 0,1 % (tính theo piperazin khan).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - ethanol 96 % (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 22,6 mg piperazin hydrat (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10 ml dung dịch này thành 100 ml với methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Lấy bản sắc ký ra và sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phun thuốc thử iodoplatinat (TT). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với piperazin không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 15 kPa).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 50 ml nước. Thêm 1 ml acid nitric (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 16,96 mg $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TRIMETAZIDIN

Là viên nén chứa trimetazidin hydroclorid.

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 trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$, từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương khoảng 10 mg trimetazidin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp ethanol 95 % - nước (3 : 1), lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Hòa tan cân bằng 2 ml nước. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml dung dịch p-benzoquinon (TT), đun sôi khoảng 2 - 3 min, để nguội, xuất hiện màu đỏ.

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

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).