

TRIMETHOPRIM

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cho một viên vào một bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (1 : 1), lắc đến khi viên rã hoàn toàn, lắc siêu âm khoảng 10 min, thêm cùng dung môi tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng trimetazidin hydroclorid chuẩn tương đương với lượng trimetazidin có trong một viên và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (1 : 1), lắc siêu âm khoảng 10 min, thêm cùng dung môi tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để được dung dịch có nồng độ trimetazidin hydroclorid khoảng 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg trimetazidin hydroclorid chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, hòa tan và thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml, pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$, đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M* điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric - methanol* (17 : 3). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg trimetazidin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp gồm *ethanol - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (1 : 1), lắc siêu âm trong 10 min, thêm cùng dung môi vừa đủ tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 20,0 mg trimetazidin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, hòa

tan bằng hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (1 : 1) và thêm cùng dung môi vừa đủ tới vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) chứa pha tĩnh C (5 µm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min, điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của trimetazidin hydroclorid khoảng 7 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng thu được từ pic chính trimetazidin hydroclorid không lớn hơn 1,5; hiệu lực cột xác định trên pic chính trimetazidin hydroclorid không ít hơn 5000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$ trong trimetazidin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát.

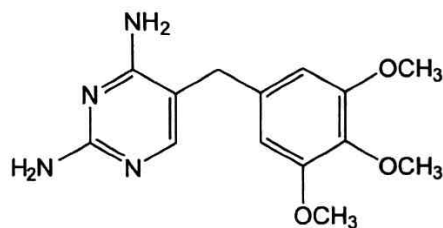
Loại thuốc

Thuốc giãn mạch.

Hàm lượng thường dùng

20 mg.

TRIMETHOPRIM



$C_{14}H_{18}N_4O_3$

P.t.l: 290,3

Trimethoprim là 5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc trắng hơi vàng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của trimethoprim chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Tiến hành đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng 230 nm đến 350 nm. Dung dịch cho một cực đại hấp thụ ở 287 nm và A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại từ 240 đến 250.

C. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 199 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 0,005 M (TT)* (đun nóng nếu cần), thêm 2 ml *dung dịch kali permanganat 1,6 %* trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Đun sôi và cho vào dung dịch này 0,4 ml *dung dịch formaldehyd (TT)*. Trộn đều, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, trộn và đun sôi. Làm lạnh và lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml *methylen clorid (TT)*, lắc mạnh. Lọc dung môi hữu cơ có huỳnh quang xanh lục khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp *methylen clorid - methanol - nước* (5 : 4,5 : 1).

Dung dịch thu được không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - dung dịch natri perclorat 1,4 g/l* được điều chỉnh đến pH 3,6 bằng *acid phosphoric* (30 : 70).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan một lọ trimethoprim chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất E) trong 1 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 11 lần thời gian lưu của trimethoprim.

Thời gian lưu tương đối so với trimethoprim (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,0; tạp chất G khoảng 2,1; tạp chất B khoảng 2,3; tạp chất J khoảng 2,7; tạp chất F khoảng 4,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của trimethoprim ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,43; tạp chất E là 0,53; tạp chất J là 0,66.

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,04 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %) và bỏ qua pic tương ứng với pic tạp chất H (thời gian lưu tương đối so với trimethoprim khoảng 10,3).

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,14 g *natri hexan sulfonat (TT)* trong 600 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 % (TT)* và điều chỉnh đến pH 3,1 bằng *acid phosphoric (TT)*. Trộn đều dung dịch thu được với 400 ml *methanol (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg trimethoprim chuẩn và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của trimethoprim trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrit silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm), với diện tích bề mặt riêng 350 m²/g và đường kính lỗ xốp là 10 nm.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của trimethoprim.

Thời gian lưu tương đối so với trimethoprim (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất H khoảng 1,8; tạp chất I khoảng 4,9.

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

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất H là 0,50; tạp chất I là 0,28.

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

VIÊN NÉN COTRIMOXAZOL

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,04 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %) và bỏ qua pic tạp chất B (thời gian lưu tương đối so với trimethoprim khoảng 1,3).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Tạp chất B: (2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon.

Tạp chất C: (*RS*)-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanol.

Tạp chất D: 2-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-4-ol.

Tạp chất E: 4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2-ol.

Tạp chất F: 5-(3-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Tạp chất G: 5-(4-ethoxy-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.

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

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

Tạp chất I: 3-(phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxybenzyl)prop-2-enitril.

Tạp chất K

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 35,0 ml *dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT)*, thêm 10,0 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)*, lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml *acid hydrochloric (TT)* thành 50,0 ml bằng *nước*, thêm 12,5 mg *anilin (TT)* và lắc kỹ. Thêm 10,0 µl dung dịch thu được và 10,0 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)* vào 35,0 ml bằng *dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT)*, lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan* (độ dày phim 3 µm).

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 12 ml/min.

Nhiệt độ: Cột 80 °C, buồng tiêm 230 °C, detector 270 °C.

Detector: Nitrogen-phosphor.

Thể tích tiêm: 3 µl.

Thời gian tiến hành sắc ký: 15 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm không được lớn hơn 5,0 %.

Giới hạn:

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất K: Anilin.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 29,03 mg $C_{14}H_{18}N_4O_3$.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén phối hợp với sulfamethoxazol.

VIÊN NÉN COTRIMOXAZOL

Viên nén cotrimoxazol là viên nén chứa trimethoprim và sulfamethoxazol theo tỷ lệ 1 : 5 theo khối lượng.

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 trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - dimethyl formamid* (100 : 10 : 5).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương đương 0,4 g sulfamethoxazol với 20 ml *methanol (TT)* và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sulfamethoxazol chuẩn 2 % trong *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch trimethoprim chuẩn 0,4 % trong *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng và phun *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT)*. Nếu chưa quan sát được các vết sắc ký, sấy bản mỏng ở 100 °C trong 5 đến 10 min. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử cho hai vết chính, một vết tương ứng với vết