

của tenoxicam (chứa tạp chất B, G và H) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *cyanosilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 5	96	4
5 - 16	96 → 76	4 → 24
16 - 25	76	24

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B, G và H. Để định tính pic của tạp chất G và H, hai pic này có thể bị đảo thứ tự rửa giải, phải so sánh chiều cao các pic này với các pic tương ứng trên sắc ký đồ được cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam.

Thời gian lưu tương đối so với tenoxicam (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất G khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất H (hoặc tạp chất G nếu pic bị đảo thứ tự rửa giải) và pic của tenoxicam ít nhất là 1,3; độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của tạp chất H ít nhất là 1,3. Nếu cần, để đạt độ phân giải theo yêu cầu thì điều chỉnh pH của pha động trong khoảng từ 3,0 đến 3,4.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,2; tạp chất B là 2,0.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Pyridin-2-amin.

Tạp chất B: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất C: N-methylthiophen-2-carboxamid.

Tạp chất D: N-methyl-N'-(pyridin-2-yl)-ethandiamid.

Tạp chất E: 2-Methylthieno[2,3-d]isothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxid.

Tạp chất F: 4-Hydroxy-N,2-dimethyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất G: 4-Hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất H: Acid 3-[(methylamino)sulfonyl]thiophen-2-carboxylic.

Kim loại nặng

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

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 5 ml dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

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 5 ml acid formic khan (TT).

Thêm 70 ml acid acetic khan (TT). Định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), 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 (CD) tương đương với 33,74 mg C₁₃H₁₁N₃O₄S₂.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau, kháng viêm.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN TENOXICAM

Là viên nén chứa tenoxicam.

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 tenoxicam, C₁₃H₁₁N₃O₄S₂, từ 92,5 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi triển khai: Acid formic khan - aceton - dicloromethan (4 : 30 : 70).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có

chứa khoảng 20 mg tenoxicam, thêm 20 ml *dicloromethan* (TT), lắc siêu âm 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong *dicloromethan* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước phù hợp 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 tenoxicam 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 đệm phosphat pH 6,8.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 500 ml nước, thêm 23 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng thành 1000 ml với nước và điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 368 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch tenoxicam chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong môi trường hòa tan.

Tính lượng tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, đã hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ trong tenoxicam chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,12 g natri lauryl sulfat (TT) trong 700 ml methanol (TT), trộn với 1000 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT) và điều chỉnh đến pH 2,8 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Lắc một lượng viên chứa khoảng 0,1 g tenoxicam với 100,0 ml acetonitril (TT) 50 % trong 70 min, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, hút 5,0 ml dung dịch trong phía trên pha loãng thành 20,0 ml với pha động, lọc.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha dung dịch chuẩn 2-pyridylamin 0,0000625 % trong acetonitril (TT) 50 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (Cột Nucleosil C8, 5 µm là thích hợp) và tiền cột nhồi pha tĩnh B (10 µm).

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm và 290 nm.

Thẻ tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong 3 h.

Tiến hành sắc ký lần lượt với các dung dịch trên.

Phải đạt yêu cầu về Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như phần Định lượng.

Giới hạn:

Tại bước sóng 254 nm: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có bất kỳ pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Tại bước sóng 290 nm: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với pic 2-pyridylamin không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với detector đặt ở bước sóng 290 nm.

Dung dịch thử: Lắc 10 viên chế phẩm với 200 ml acetonitril (TT) 50 % trong 70 min, thỉnh thoảng lắc siêu âm. Để yên trong 10 min, pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch trong ở phía trên với pha động để được dung dịch có nồng độ tenoxicam khoảng 0,025 % và lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong acetonitril (TT) 50 %. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tenoxicam thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 3000 và hệ số đối xứng của pic không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ của tenoxicam chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

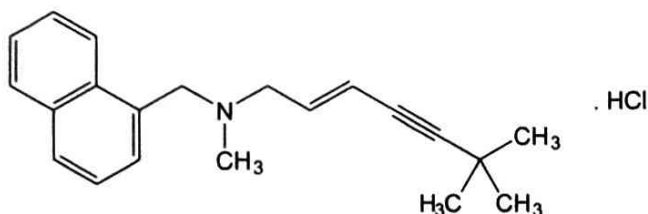
Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

TERBINAFIN HYDROCLORID



$C_{21}H_{26}ClN$

P.t.l: 327,9

Terbinafin hydroclorid là (2E)-N,6,6-trimethyl-N-(naphthalen-1-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{26}ClN$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan hoặc khó tan trong nước, khó tan trong aceton, dễ tan trong ethanol khan và methanol.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của terbinafin hydroclorid chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1), dùng ethanol khan (TT) làm dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành tránh ánh sáng.

Hỗn hợp dung môi A: Acetonitril - nước (50 : 50).

Hỗn hợp dung môi B: Acetonitril - methanol (40 : 60).

Dung dịch đệm: Pha loãng 2,0 ml triethylamin (TT) thành 950 ml bằng nước, điều chỉnh đến pH 7,5 bằng hỗn hợp acid acetic băng - nước (5 : 95) và thêm nước thành 1000,0 ml.

Pha động A: Dung dịch đệm - hỗn hợp dung môi B (30 : 70).

Pha động B: Dung dịch đệm - hỗn hợp dung môi B (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg terbinafin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chuẩn terbinafin có chứa tạp chất B và E) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 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 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 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 - 4	100	0
4 - 25	100 → 0	0 → 100
25 - 30	0	100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo terbinafin 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 của tạp chất B và E.

Thời gian lưu tương đối so với terbinafin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất B khoảng 0,9, tạp chất E khoảng 1,7.

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 B và pic terbinafin ít nhất là 2,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với hệ số hiệu chỉnh là 0,5.

Giới hạn:

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

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

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 (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: N-methyl-C-(naphthalen-1-yl)methanamin.

Tạp chất B: (2Z)-N,6,6-trimethyl-N-(naphthalen-1-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (cis-terbinafin).

Tạp chất C: (2E)-N,6,6-trimethyl-N-(naphthalen-2-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (trans-isoterbinafin).

Tạp chất D: (2E)-N,6,6-trimethyl-N-[(4-methylnaphthalen-1-yl)methyl]hept-2-en-4-yn-1-amin (4-methylterbinafin).