

Ghi chú:

Tạp chất A: (1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on).

Tạp chất B: (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-ol.

Tạp chất C: 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin 1-oxid.

Tạp chất D: (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-ol.

Tạp chất E: Acid 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]piperidin-4-carboxylic.

Tạp chất F: 1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]but-3-enyl]-4-(diphenylmethyl)piperidin.

Tạp chất G: [1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]but-3-enyl]piperidin-4-yl]diphenylmethanol.

Tạp chất H: [1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]butyl]piperidin-4-yl]diphenylmethanol.

Tạp chất I: Diphenyl(piperidin-4-yl)methanol.

Tạp chất J: Ethyl 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]piperidin-4-carboxylat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, áp suất không quá 0,5 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 0,400 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 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 acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 47,17 mg $C_{32}H_{41}NO_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_1 .

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TERFENADIN

Là viên nén chứa terfenadin.

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 terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên chứa 0,2 g terfenadin với 20 ml *dicloromethan* (TT), thêm 10 ml *dung dịch natri*

hydroxyd 0,1 M (TT) và tiếp tục lắc, để tách lớp và lấy lớp *dicloromethan*. Rửa lớp *dicloromethan* bằng 10 ml *nước*, lắc với 2 g *natri sulfat khan* (TT) và lọc. Thêm 0,2 ml dịch lọc vào 0,3 g *kali bromid* (TT) trong cối, dùng chày trộn đều, làm ẩm để loại dung môi và chuẩn bị đĩa nén từ hỗn hợp thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của terfenadin.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

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 và lọc. Pha loãng dịch lọc, nếu cần, bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để được dung dịch terfenadin có nồng độ khoảng 0,006 %.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1 thể tích của dung dịch terfenadin chuẩn 0,06 % trong *methanol* (TT) thành 10 thể tích bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.

Tính lượng terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{32}H_{41}NO_2$ của terfenadin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất A

Không được quá 0,2 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên chứa 0,15 g terfenadin trong 75 ml pha động, siêu âm 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng đến 100 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,0003 % tạp chất A chuẩn của terfenadin, 1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on, trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa hỗn hợp 1 thể tích dung dịch thử và 9 thể tích dung dịch 0,015 % tạp chất A chuẩn của terfenadin trong pha động.

Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.

Tiêm lần lượt các dung dịch trên và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic terfenadin và tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải ít nhất bằng 5,0.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với tạp chất A của terfenadin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, có thể có các pic tá được với thời gian lưu dài.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 3 thể tích *acetonitril* (TT) pha loãng thành 5 thể tích với *dung dịch đệm phosphat diethylamoni pH 6,0* (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,15 g terfenadin, thêm 75 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,15 % terfenadin chuẩn trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,015 % terfenadin chuẩn và 0,015 % tạp chất A chuẩn của terfenadin trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch trên và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic terfenadin và pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải ít nhất là 5,0. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử có thể có các pic tá được với thời gian lưu dài.

Tính hàm lượng của terfenadin, C₃₂H₄₁NO₂, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₃₂H₄₁NO₂ của terfenadin chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

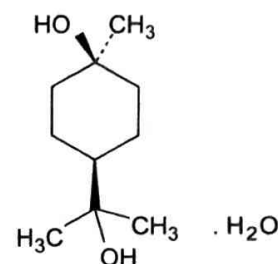
Loại thuốc

Thuốc đối kháng thụ thể histamin H₁.

Hàm lượng thường dùng

60 mg.

TERPIN HYDRAT



C₁₀H₂₀O₂·H₂O

P.t.l: 190,3

Terpin hydrat là cyclohexan methanol, 4-hydroxy-α,α,4-trimethyl monohydrat hay p-menthan 1, 8-diol monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % C₁₀H₂₀O₂, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể trong suốt, không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi. Sấy cẩn thận ở 100 °C, chế phẩm sẽ thăng hoa và tạo thành những tinh thể hình kim. Để ở không khí nóng và khô, chế phẩm sẽ dần dần bị mất nước kết tinh và nhiệt độ nóng chảy giảm. Hơi tan trong nước, tan trong nước nóng và ethanol 96 %, dễ tan trong ethanol 96 % nóng, hơi tan trong ether, cloroform.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

B. Điểm chảy: 115 °C đến 117 °C (Phụ lục 6.7). Đun nóng dụng cụ tới 110 °C rồi mới cho ống mao quản vào và tiếp tục đun nóng với tốc độ 4 °C đến 6 °C trong 1 min.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

D. Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm (1/50), đun nóng rồi cho thêm vài giọt *acid sulfuric đậm đặc* (TT). Dung dịch sẽ bị vẩn đục và có mùi thơm của terpineol.

E. Nhỏ vào 0,01 g chế phẩm khoảng 5 giọt *dung dịch sắt (III) clorid trong ethanol* (TT), đem bốc hơi đến khô trong chén sứ, sẽ thấy xuất hiện cùng một lúc ở các chỗ khác nhau trong chén những màu đỏ son, tím và lục.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *ethanol 96 %* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol* (TT). Lượng *dung dịch acid hydrocloric*