

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm và 350 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 2	60	40
2 - 10	60 → 30	40 → 70
10 - 15	30	70

Thời gian lưu tương đối so với meloxicam (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 1,7; tạp chất D khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của meloxicam và pic của tạp chất A ít nhất là 3,0 ở 350 nm; độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của meloxicam ít nhất là 3,0 ở 260 nm.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,0.

Tạp chất A ở bước sóng 350 nm: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 350 nm (0,1 %).

Tạp chất B ở bước sóng 260 nm: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 350 nm (0,1 %).

Tạp chất C, D ở bước sóng 350 nm: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 350 nm (0,05 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, ở bước sóng cho đáp ứng của tạp lớn hơn, diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng tương ứng (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,3 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng tương ứng (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Ethyl 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxyd.

Tạp chất B: 5-methylthiazol-2-amin.

Tạp chất C: N-[(2Z)-3,5-dimethylthiazol-2(3H)-yliden]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd.

Tạp chất D: N-[(2Z)-3-ethyl-5-methylthiazol-2(3H)-yliden]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd.

Tạp chất E: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxyd.

Tạp chất F: Isopropyl 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxyd.

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Để tránh quá nóng trong suốt quá trình chuẩn độ, trộn đều liên tục và dùng chuẩn độ ngay lập tức sau khi đạt đến điểm kết thúc.

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml acid formic khan (TT) và 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương 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 35,14 mg C₁₄H₁₃N₃O₄S₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau và chống viêm không steroid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN MELOXICAM

Là viên nén chứa meloxicam.

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 meloxicam, C₁₄H₁₃N₃O₄S₂, từ 95,0 % 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 khai triển: Amoniac 13,5 M - methanol - dicloromethan (1 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg meloxicam, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol và 20 ml methanol (TT), lắc trong 15 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg meloxicam trong 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol, pha loãng dung dịch thu được thành 25 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về hình dạng, màu sắc và R_f với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Chuẩn bị dung dịch đệm: Hòa tan 13,61 g kali dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,5 với dung dịch natri hydroxyd 0,5 M và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30 mg meloxicam chuẩn trong 5 ml methanol (TT), thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M và thêm môi trường hòa tan tới vừa đủ 200,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với môi trường hòa tan (dung dịch thu được có hàm lượng meloxicam khoảng 0,00075 %).

Dung dịch thử: Lọc dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng với môi trường hòa tan để có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 362 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng meloxicam đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ trong meloxicam chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng meloxicam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, 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: Trộn đều 630 ml dung môi A và 370 ml dung môi B.

Dung môi A: Dung dịch diamoni hydrophosphat 0,20 %, điều chỉnh tới pH 7 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M.

Dung môi B: Trộn 650 ml methanol (TT) với 100 ml 2-propanol (TT), trộn đều.

Dung dịch (1): Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg meloxicam, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), trộn đều để làm ẩm, thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm trong 5 min. Thêm tiếp

40 ml methanol (TT), lắc bằng khuấy từ trong 3 h và sau đó lắc siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml và lọc.

Dung dịch (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch (1) thành 100,0 ml với methanol (TT); pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch (3): Hòa tan 4,5 mg 5-methylthiazol-2-ylamin trong 20 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 20 ml methanol (TT), để nguội và thêm methanol (TT) vừa đủ 200,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch (4): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch (1) và dung dịch (3).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 $^{\circ}$ C.

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Phép thử chỉ có giá trị nếu trên sắc ký đồ của dung dịch (4), độ phân giải giữa hai pic chính ít nhất bằng 4.

Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của pic tương ứng với 5-methylthiazol-2-ylamin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (3) (0,15 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,2 %) và tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,5 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký thực hiện như mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg meloxicam, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm trong 5 min. Thêm tiếp 40 ml methanol (TT), lắc bằng khuấy từ trong 3 h và sau đó lắc siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30 mg meloxicam chuẩn trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), thêm 40 ml methanol (TT), để nguội và thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng meloxicam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ trong meloxicam chuẩn.

Bảo quản

Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C (tốt nhất là 25 °C).

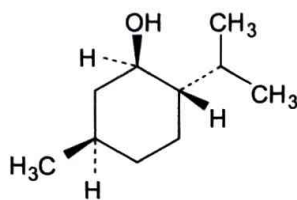
Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

7,5 mg, 15 mg.

MENTHOL RACEMIC



và đồng phân đối quang

$C_{10}H_{20}O$

P.t.l: 156,3

Menthyl racemic là hỗn hợp đồng lượng của (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanol.

Tính chất

Bột kết tinh trơn chảy tốt hay kết tụ hoặc tinh thể hình lăng trụ hay hình kim, không màu, bóng.

Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong ethanol 96 % và ether dầu hòa có nhiệt độ sôi từ 40 °C đến 60 °C. Dễ tan trong dầu béo và parafin lỏng, rất khó tan trong glycerin. Chảy ở khoảng 34 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C.

Nhóm II: A, D.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg menthol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng ngoài không khí đến khi dung môi bay hết và phun dung dịch anisaldehyd (TT). Sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min đến 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

C. Trong phần Tập chất liên quan: Pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí và

xấp xỉ về kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

D. Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 0,5 ml pyridin khan (TT), thêm 3 ml dung dịch dinitrobenzoyl clorid 15 % trong pyridin khan. Đun nóng trên cách thủy 10 min. Vừa khuấy vừa thêm từng lượng nhỏ 7,0 ml nước và để trong nước đá 30 min. Tủa được tạo thành. Để lắng và gạn lấy tủa. Rửa tủa hai lần, mỗi lần 5 ml nước đã được làm lạnh trước trong nước đá. Kết tinh lại trong 10 ml acetone (TT) và rửa với acetone (TT) đã được làm lạnh trong nước đá, sấy khô ở 75 °C và ở áp suất không quá 2,7 kPa trong 30 min. Tinh thể có điểm chảy từ 130 °C đến 131 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Dung dịch phải không màu và phải chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Góc quay cực riêng

Từ -0,2° đến +0,2° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tập chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg chế phẩm và 40,0 mg isomenthol (TT) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,10 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40,0 mg menthol chuẩn trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (2,0 m $\times$ 2 mm) được nhồi diatomit dùng cho sắc ký khí và được tẩm 15 % (kl/kl) macrogol 1500 (TT).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột 120 °C, buồng tiêm 150 °C và detector 200 °C.

Thể tích tiêm: 1 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký gấp 2 lần thời gian lưu của menthol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic menthol và pic isomenthol ít nhất là 1,4. Trên sắc ký đồ của dung dịch