

B) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tolbutamid.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và B.

Thời gian lưu tương đối so với tolbutamid (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3.

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 A và pic của tạp chất B không được nhỏ hơn 2,0.

Giới hạn:

Tạp đơn: 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: (4-methylphenyl)sulfonamid (toluensulfonamid).

Tạp chất B: 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl] ure (toluensulfonylure).

Tạp chất C: 1-azepan-1-yl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ure (tolazamid).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2.

Chuẩn bị dung dịch chì mẫu 0,5 phần triệu Pb bằng cách pha loãng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15).

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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp 20 ml *nước* và 40 ml *ethanol* 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri

hydroxyd 0,1 N (CD), dùng 1 ml dung dịch *phenolphthalein* (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CD) tương đương với 27,03 mg $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống đau thảo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TOLBUTAMID

Là viên nén chứa tolbutamid.

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 tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 g tolbutamid, chiết với 10 ml *cloroform* (TT), lọc vào cốc nhỏ, dùng đĩa thủy tinh cọ vào thành cốc để tinh thể hình thành, lọc lấy tinh thể, làm bay hơi dung môi cho tới khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của tolbutamid chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch có chứa 2,04 % *dinatri hydrophosphat* và 0,135 % *kali dihydrophosphat*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 228 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 417 làm giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 228 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel* G.

Dung môi triển khai: *Acid formic khan - methanol - cloroform* (2 : 8 : 90).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g tolbutamid với 10 ml *aceton* (TT), lọc (giấy lọc Whatman số 1).

TRAMADOL HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,015 % *toluen-p-sulphonamid (TT)* trong *aceton (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và 10 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, khi bản mỏng còn nóng, đặt vào bình đã có sẵn cốc nhỏ chứa *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)* và thêm vào đó một lượng đồng thể tích *acid hydrochloric (TT)*; đậy nắp bình, để yên bản mỏng trong bình 2 min, lấy bản mỏng ra đặt trước luồng khí lạnh đến khi khí clor thừa bay hết và phần bản mỏng dưới vạch xuất phát cho màu xanh nhạt với *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)* (không để bản mỏng quá lâu trước luồng khí lạnh). Phun *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)* để yên 5 min.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %). Thử nghiệm chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

Định lượng

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g *tolbutamid*, thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* đã được trung hòa trước với dung dịch *phenolphthalein (TT)*, lắc, làm nóng nhẹ trong nồi cách thủy để hòa tan, thêm 25 ml *nước*, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 27,03 mg $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

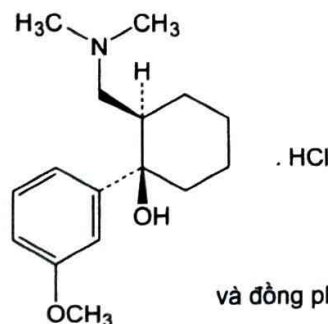
Loại thuốc

Thuốc chống đau thảo đường loại sulphonyl ure.

Hàm lượng thường dùng

0,25 g; 0,50 g.

TRAMADOL HYDROCLORID



$C_{16}H_{25}NO_2.HCl$

P.t.l: 299,8

Tramadol hydroclorid là (1*RS*,2*RS*)-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydroclorid phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong methanol, rất khó tan trong aceton.

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 tramadol hydroclorid chuẩn.

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 tramadol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Dung dịch chế phẩm 1 % phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 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

Thêm 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch có màu đỏ. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 0,4 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Hàm lượng clorid

Từ 11,6 % đến 12,1 %.

Hòa tan 150 mg chế phẩm trong 40 ml *nước*, vừa thêm 7,5 ml *dung dịch acid nitric 4 N (TT)* và 15,0 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* vừa khuấy đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế, dùng hệ điện cực bạc - thủy tinh (Phụ lục 10.2). Thực hiện song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 3,545 mg clorid.

Tạp chất B

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel*.

Dung môi khai triển: *Toluen - 2-propanol - dung dịch amoniac 25 % (80 : 19 : 1)*.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm nồng độ 50 mg/ml trong *methanol (TT)*.