

Thời gian lưu tương đối so với trimetazidin (thời gian lưu khoảng 25 min) của tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất H khoảng 0,6; tạp chất A và tạp chất I khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 0,95; tạp chất F khoảng 1,4; tạp chất B khoảng 1,8.

Tính phù hợp của hệ thống:

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v): Ít nhất bằng 3,0. Trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất E so với đường nền; H_v là chiều cao so với đường nền của điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất E khỏi pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tỷ số tín hiệu - nhiễu: Phép thử chỉ có giá trị khi pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có giá trị tỷ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền ít nhất là 10.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,55; tạp chất C là 0,37; tạp chất F là 0,71.

Từng tạp chất A, B, C, D, E, F, H, I: mỗi tạp có diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp đơn khác: mỗi tạp có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất E: 1-(2,4,5-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất F: 1-(2,4,6-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất B: 1,4-bis(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin.

Tạp chất C: 2,3,4-trimethoxybenzaldehyd.

Tạp chất D: (2,3,4-trimethoxyphenyl)methanol.

Tạp chất G: Piperazin.

Tạp chất H: Ethyl 4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin-1-carboxylat,

Tạp chất I: 1-methyl-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin (N-methyl trimetazidin).

Piperazin (tạp chất G)

Không được quá 0,1 % (tính theo piperazin khan).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - ethanol 96 % (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 22,6 mg piperazin hydrat (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10 ml dung dịch này thành 100 ml với methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Lấy bản sắc ký ra và sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phun thuốc thử iodoplatinat (TT). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với piperazin không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 15 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 0,120 g chế phẩm trong 50 ml nước. Thêm 1 ml acid nitric (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 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 bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 16,96 mg $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TRIMETAZIDIN

Là viên nén chứa trimetazidin hydroclorid.

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 trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$, từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương khoảng 10 mg trimetazidin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp ethanol 95 % - nước (3 : 1), lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Hòa tan cân bằng 2 ml nước. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml dung dịch p-benzoquinon (TT), đun sôi khoảng 2 - 3 min, để nguội, xuất hiện màu đỏ.

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

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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.

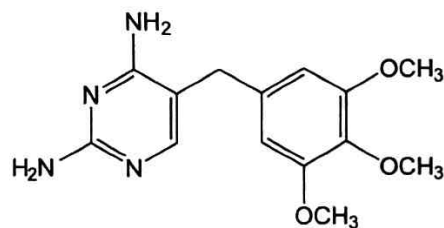
Loại thuốc

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.