

VIÊN NÉN TRAMADOL HYDROCLORID VÀ PARACETAMOL

Là viên nén chứa tramadol hydroclorid và paracetamol. 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 tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử tramadol và dung dịch thử paracetamol phải tương ứng với thời gian lưu của pic tramadol và pic paracetamol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định hàm lượng tramadol hydroclorid và paracetamol đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,68 %, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 4).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,04 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn và 0,36 mg/ml paracetamol chuẩn trong môi trường hòa tan.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Nhiệt độ cột: 25 $^{\circ}C$.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl .

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

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn.

Thời gian lưu tương đối của paracetamol so với tramadol khoảng 0,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic paracetamol và pic tramadol không nhỏ hơn 5,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic paracetamol và pic tramadol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử.

Tính lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic paracetamol, pic tramadol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của paracetamol, tramadol hydroclorid trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$ và tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

4-Aminophenol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri

dihydrophosphat 0,05 M.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 0,5 g paracetamol vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động, siêu âm để hòa tan, thêm pha động đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,0015 % 4-aminophenol (TT) và 0,0015 % paracetamol chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 12 lần thời gian lưu của paracetamol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.

Yêu cầu:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,15 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Tetrahydrofuran - triethylamin - nước - acid trifluoroacetic (8 : 0,1 : 92 : 0,1), pH của pha động phải từ 2,2 đến 2,4.

Dung môi pha mẫu: Methanol - nước (1 : 9).

Dung dịch thử gốc: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khối lượng của 1 viên cho vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu, lắc để phân tán đều bột. Siêu âm 15 min, thỉnh thoảng lắc, sau đó lắc cơ học thêm 30 min, thêm dung môi pha mẫu đến vạch và trộn đều. Ly tâm hỗn dịch thu được và thu lấy phần dịch trong.

Dung dịch thử: Lọc dung dịch thử gốc qua màng lọc nylon kích thước lỗ lọc 0,45 µm, bỏ 4 ml dịch lọc đầu, lấy phần dịch lọc sau.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,75 µg/ml tramadol hydroclorid chuẩn và 0,75 µg/ml tạp chất A chuẩn của tramadol trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel liên kết hóa học với nhóm phenyl (1,5 - 10 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung môi pha mẫu.

Thời gian lưu tương đối so với tramadol: paracetamol khoảng 0,38; O-desmethyl-tramadol khoảng 0,6; tạp chất A của tramadol khoảng 0,80.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic tạp chất A của tramadol và pic tramadol không nhỏ hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tramadol hydroclorid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 6,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất phân hủy trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tramadol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và nồng độ của tramadol hydroclorid trong dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

O-desmethyl-tramadol, tạp chất A: Mỗi tạp chất không được quá 0,2 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất phân hủy: Không được quá 0,8 %.

Bỏ qua các pic của dung môi pha mẫu.

Ghi chú:

O-desmethyl-tramadol: 3-[(1RS,2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-hydroxycyclohexyl]phenol.

Tạp chất A: RS,SR-1-(3-methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)cyclohexanol hydroclorid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung môi pha mẫu và dung dịch thử gốc như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử tramadol: Pha loãng dung dịch thử gốc trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid khoảng 75 µg/ml.

Dung dịch thử paracetamol: Pha loãng dung dịch thử gốc trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 65 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,065 mg/ml paracetamol chuẩn và 0,075 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu (siêu âm để hòa tan nếu cần).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel liên kết hóa học với nhóm phenyl* (1,5 - 10 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm với tramadol hydroclorid và 249 nm với paracetamol.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của paracetamol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic paracetamol và pic tramadol không nhỏ hơn 10,0; hệ số đối xứng của pic paracetamol và pic tramadol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic paracetamol và pic tramadol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử tramadol, dung dịch thử paracetamol và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của paracetamol, C₈H₉NO₂, và tramadol hydroclorid, C₁₆H₂₅NO₂.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic paracetamol, diện tích pic tramadol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng, dung dịch chuẩn, hàm lượng C₈H₉NO₂ trong paracetamol chuẩn và C₁₆H₂₅NO₂.HCl trong tramadol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau kết hợp nhóm opioid và nhóm giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng

Tramadol 37,5 mg và paracetamol 325 mg.

