

thức bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).
Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 10,31 mg $C_8H_{18}N_2O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Acid amin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

CÁC MACROGOL**Macrogol**

Hỗn hợp các polymer có công thức chung $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$ trong đó n là số lượng trung bình các nhóm oxyethylen. Các macrogol được phân loại theo phân tử lượng trung bình. Trong chế phẩm có thể có chứa chất bảo quản.

Tính chất

Loại	Hình thức	Độ tan
300 400 600	Chất lỏng hút ẩm, trong suốt, nhớt, không màu hoặc gần như không màu.	Trộn lẫn với nước, rất dễ tan trong acetone, ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, hút ẩm, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, ethanol 96 % thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1500	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
3000 3350	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
4000 6000 8000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.
20 000 35 000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Độ nhớt (Phụ lục 6.3).
B. Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) vào ống nghiệm có chứa 1 g chế phẩm. Đậy ống nghiệm bằng nút có gắn ống dẫn khí, đun nóng cho đến khi có khói trắng tạo thành. Dẫn khói vào 1 ml dung dịch thủy ngân clorid (TT). Xuất hiện tủa kết tinh màu trắng.
C. Thêm 0,1 g kali thiocyanat (TT) và 0,1 g cobalt nitrat (TT) vào 0,1 g chế phẩm, dùng đũa thủy tinh trộn đều. Thêm 5 ml methylen clorid (TT) và lắc. Pha lỏng trở nên màu xanh.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 12,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyl (TT) và thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol (TT), dung dịch có màu vàng hay xanh lá. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) được dùng để làm chuyển màu chỉ thị sang xanh dương không quá 0,1 ml.

Độ nhớt (Phụ lục 6.3)

Độ nhớt được tính dựa trên tỷ trọng theo bảng dưới đây:

Loại macrogol	Độ nhớt động học ($mm^2 \cdot s^{-1}$)	Độ nhớt động lực học (mPa · s)	Tỷ trọng* (g/ml)
300	71 - 94	80 - 105	1,120
400	94 - 116	105 - 130	1,120
600	13,9 - 18,5	15 - 20	1,080
1000	20,4 - 27,7	22 - 30	1,080
1500	31 - 46	34 - 50	1,080
3000	69 - 93	75 - 100	1,080
3350	76 - 110	83 - 120	1,080
4000	102 - 158	110 - 170	1,080
6000	185 - 250	200 - 270	1,080
8000	240 - 472	260 - 510	1,080
20 000	2500 - 3200	2700 - 3500	1,080
35 000	10 000 - 13 000	11 000 - 14 000	1,080

* Tỷ trọng của các macrogol 300 và 400 xác định trực tiếp trên chế phẩm. Với các macrogol khác: Tỷ trọng của dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).

Với các macrogol có khối lượng phân tử trung bình lớn hơn 400 xác định độ nhớt trên dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).

Nhiệt độ đông đặc (Phụ lục 6.6)

Loại macrogol	Nhiệt độ đông đặc (°C)
600	15 - 25
1000	35 - 40
1500	42 - 48
3000	50 - 56
3350	53 - 57
4000	53 - 59
6000	55 - 61
8000	55 - 62
20 000	Tối thiểu 57
35 000	Tối thiểu 57

Chỉ số hydroxyl

Cho m (g) chế phẩm (ghi ở bảng dưới) vào bình nón khô có gắn ống sinh hàn hồi lưu. Thêm 25,0 ml *dung dịch anhydrid phthalic (TT)*, lắc nhẹ để hòa tan, sau đó đun hồi lưu trong 60 min. Để nguội. Rửa sinh hàn bằng 25 ml *pyridin (TT)* và 25 ml *nước cất*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (CD)*, chỉ thị là 1,5 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* đến khi xuất hiện màu hồng (n_1 ml). Tiến hành song song mẫu trắng (n_2 ml). Chỉ số hydroxyl của chế phẩm được tính bằng công thức:

$$56,1 \times (n_2 - n_1) / m$$

Loại macrogol	Chỉ số hydroxyl	m (g)
300	340 - 394	1,5
400	264 - 300	1,9
600	178 - 197	3,5
1000	107 - 118	5,0
1500	70 - 80	7,0
3000	34 - 42	12,0
3350	30 - 38	12,0
4000	25 - 32	14,0
6000	16 - 22	18,0
8000	12 - 16	24,0
20 000	-	-
35 000	-	-

Với các macrogol có khối lượng phân tử trên 1000, nếu lượng nước nhiều hơn 0,5 % thì phải sấy chế phẩm ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và xác định chỉ số hydroxyl trên chế phẩm đã làm khô.

Chất khử

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch resorcinol 1 %*, làm ấm nhẹ nếu cần. Thêm 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Sau 5 min, dung dịch không được đậm màu hơn màu mẫu Đ₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Formaldehyd

Không được quá 30 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 0,25 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT)* vào 1,00 g chế phẩm. Làm lạnh

trong nước đá và thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)*. Để yên 15 min, thêm *nước* từ từ vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,860 g *dung dịch formaldehyd (TT)* thành 100 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *nước*. Trong bình định mức 10 ml, trộn 1,00 ml dung dịch này với 0,25 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT)*, làm lạnh trong nước đá và thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)*. Để yên 15 min và thêm *nước* từ từ vừa đủ 10 ml.

Mẫu trắng: Trong bình định mức 10 ml trộn 1 ml *nước* với 0,25 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT)*, làm lạnh trong nước đá và thêm 5,0 ml *acid sulfuric (TT)*. Thêm *nước* từ từ vừa đủ 10 ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng 567 nm. Độ hấp thụ này không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Việc dùng các macrogol có lượng formaldehyd cao có thể gây ra tác dụng phụ nên nhà quản lý có thể qui định không vượt quá 15 phần triệu.

Ethylen glycol và diethylen glycol

Chỉ tiến hành với các macrogol có khối lượng phân tử dưới 1000.

Không được quá 0,4 %, tính trên tổng lượng ethylen glycol và diethylen glycol.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 5,00 g chế phẩm trong *acetone (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g *ethylen glycol (TT)* và 0,50 g *diethylen glycol (TT)* trong *acetone (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch pha loãng thành 10,0 ml bằng *acetone (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1,8 m × 2 mm) được nhồi *diatomit được silan hóa dùng cho sắc ký khí* và được tẩm 5 % (kl/kl) *macrogol 20 000 (TT)*.

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 30 ml/min.

Nhiệt độ: Cột: Cân bằng cột, nếu cần, ở 200 °C trong 15 h; điều chỉnh nhiệt độ ban đầu của cột để thời gian lưu của diethylen glycol là 14 min đến 16 min; sau đó tăng nhiệt độ cột lên khoảng 30 °C với tốc độ 2 °C/min nhưng không vượt quá 170 °C. Buồng tiêm và detector: 250 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 µl

Tiến hành 5 lần tiêm mẫu để kiểm tra độ lặp lại.

Ethylen oxyd và dioxan

Không được quá 1 phần triệu ethylen oxyd và không được quá 10 phần triệu dioxan (Phụ lục 10.15).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 2,0 % với các macrogol có khối lượng phân tử không lớn hơn 1000 và không được quá 1,0 % với các macrogol có khối lượng phân tử lớn hơn 1000.
Dùng 2,00 g chế phẩm (Phụ lục 10.3).

Tro sulfat

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

Bảo quản

Trong bình kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Ghi rõ loại macrogol, nồng độ chất bảo quản, lượng formaldehyd.

Loại thuốc

Tá dược.

MAGNESI CARBONAT NẶNG

Magnesi subcarbonas ponderosus

Magnesi carbonat nặng là magnesi carbonat hydrat base, phải chứa từ 40,0 % đến 45,0 % MgO.

Tính chất

Bột trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong acid loãng đồng thời sủi bọt mạnh.

Định tính

- Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không nhỏ hơn 0,25 g/ml.
- Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1).
- Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, khi hết sủi bọt đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Lọc qua phễu sứ có lỗ xốp thích hợp đã nung đến khối lượng không đổi ở 600 °C và xác định bì trước để được dung dịch trong. Cần để thử chất không tan trong acid acetic.

Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu Na (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước

Không được quá 1,0 %.
Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước*, đun sôi 5 min, lọc khi còn nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40) để nguội, pha loãng dịch lọc với *nước* thành 100 ml. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô, cần thu được sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cần còn lại không được quá 10 mg.

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,05 %.

Cần thu được trong quá trình chuẩn bị dung dịch S, sau khi rửa, sấy và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi không được quá 2,5 mg.

Clorid

Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 10 ml dung dịch S rồi tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci

Không được quá 0,75% (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 2,6 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Sắt

Không được quá 400 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*, pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. Pha loãng 2,5 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* để tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Thêm 15 ml *dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT)* vào 20 ml dung dịch S và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* trong 2 min. Để tách lớp, lấy lớp nước bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cân trong 1 ml *dung dịch acid acetic 5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp 1.

Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *nước* và 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CD)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CD)* tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI CARBONAT NHẸ***Magnesi subcarbonas levis***

Magnesi carbonat nhẹ là magnesi carbonat hydrat base phải chứa từ 40,0 % đến 45,0 % MgO.

Tính chất

Bột trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong acid loãng đồng thời sủi bọt mạnh.

Định tính

- A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không lớn hơn 0,15 g/ml.
 B. Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1).
 C. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, khi hết sủi bọt đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Lọc qua phễu sứ có lỗ xốp thích hợp đã nung đến khối lượng không đổi ở 600 °C và xác định bị trước để được dung dịch trong. Cần để thử chất không tan trong acid acetic.

Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu Na (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước

Không được quá 1,0 %.

Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml nước, đun sôi 5 min, lọc khi còn nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40) để nguội, pha loãng dịch lọc với nước thành 100 ml. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô, cân thu được sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cân còn lại không được quá 10 mg.

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,05 %.

Cân thu được trong quá trình chuẩn bị dung dịch S, sau khi rửa, sấy và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi không được quá 2,5 mg.

Clorid

Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 10 ml dung dịch S rồi tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci

Không được quá 0,75% (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 2,6 ml dung dịch S thành 150 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Sắt

Không được quá 400 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, pha loãng thành 10 ml bằng nước. Pha loãng 2,5 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng nước để thử.

Sulfat

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Thêm 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* vào 20 ml dung dịch S và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* trong 2 min. Để tách lớp, lấy lớp nước bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cân trong 1 ml *dung dịch acid acetic 5 M (TT)* và thêm nước vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp 1.

Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml nước và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CD)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CD)* tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản

Trong chai lọ nút kín.

Loại thuốc

Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI CLORID***Magnesi chloridum*****Magnesi clorid hexahydrat**

$MgCl_2 \cdot 6H_2O$

P.t.l: 203,3

Magnesi clorid hexahydrat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

Tính chất

Tinh thể không màu, dễ hút ẩm. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Nước.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid và cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không

có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100,0 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

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ phenol (TT) vào 5 ml dung dịch S. Không quá 0,3 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CE) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CE) được dùng để làm thay đổi màu của chỉ thị.

Bromid

Không được quá 0,05 %.

Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng nước. Thêm 4,0 ml nước, 2,0 ml dung dịch đỏ phenol (TT) và 1,0 ml dung dịch cloramin T 0,02 % (TT) vào 1,0 ml dung dịch trên, trộn đều ngay. Sau đúng 2 min, thêm 0,30 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 M, trộn đều và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên được đo ở bước sóng 590 nm, dùng nước làm mẫu trắng, không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu, được chuẩn bị trong cùng thời gian và cùng một phương pháp, dùng 5,0 ml dung dịch kali bromid 0,0003 %.

Sulfat

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Lấy 10 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Nhôm

Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất dung dịch thẩm tách màng bụng, dung dịch thẩm tách máu hoặc dung dịch lọc máu thì phải đáp ứng yêu cầu thử giới hạn nhôm. Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.9).

Dung dịch thử: Hòa tan 4 g chế phẩm trong 100 ml nước và thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hỗn hợp gồm 2,0 ml dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT), 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 98 ml nước.

Dung dịch mẫu trắng: Hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 100 ml nước.

Kali

Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm thì phải đáp ứng yêu cầu thử giới hạn kali.

Không được quá 0,05 %.

Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan trong nước 1,144 g kali clorid (TT) đã được sấy khô trước ở 100 °C đến 105 °C trong 3 h và pha loãng thành 1000,0 ml bằng cùng dung môi (600 µg K/ml).

Pha loãng theo yêu cầu.

Đo cường độ phát xạ của các dung dịch ở bước sóng 766,5 nm.

Nước

Từ 51,0 % đến 55,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 50,0 mg chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri edetat 0,1 M (CE) theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CE) tương đương với 20,33 mg MgCl₂·6H₂O.

Bảo quản

Trong lọ kín.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ mục đích sử dụng của chế phẩm dùng trong sản xuất dung dịch thẩm tách màng bụng, dung dịch thẩm tách máu, dung dịch lọc máu hoặc dùng trong sản xuất thuốc tiêm.

Loại thuốc

Dùng để điều trị tình trạng thiếu chất điện giải và trong các dung dịch thẩm tách.

MAGNESI HYDROXYD

Magnesi hydroxydum

Mg(OH)₂

P.t.l: 58,32

Magnesi hydroxyd phải chứa từ 95,0 % đến 100,5 % Mg(OH)₂.

Tính chất

Bột vô định hình, mịn và trắng.

Thực tế không tan trong nước, tan trong các acid loãng.

Định tính

A. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và trung hòa dung dịch bằng dung

dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Dung dịch này phải cho phản ứng của ion magesi (Phụ lục 8.1).

B. Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do nung.

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml *acid acetic (TT)* và 50 ml *nước*, chỉ được sủi bọt nhẹ. Đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Lọc (nếu cần) qua phễu lọc sứ hay silica có đường kính lỗ lọc thích hợp đã được nung và xác định bì trước, để được dung dịch trong.

Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước

Không được quá 2,0 %.

Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước* và đun sôi 5 min. Lọc nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp là 40), để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Bốc hơi 50 ml dung dịch này đến khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cặn không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,1 %.

Lượng cặn còn lại trong quá trình chuẩn bị dung dịch S đã được rửa, sấy khô và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi không được quá 5 mg.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14)

Pha loãng 0,6 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 5 ml dung dịch S để thử theo phương pháp A.

Calci

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 1,3 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT)* và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* 2 min. Để tách lớp, lấy lớp nước và bốc hơi đến khô. Hòa tan cặn trong 30 ml *nước*.

Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* để thử.

Mất khối lượng do nung

Từ 29,0 % đến 32,5 %.

Nung 0,5 g chế phẩm bằng cách nâng nhiệt độ lên từ từ đến 900 °C và nung đến khối lượng không đổi.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *nước* và 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CE)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CE)* tương đương với 5,832 mg $Mg(OH)_2$.

Bảo quản

Trong lọ kín.

Loại thuốc

Kháng acid; nhuận tràng.

Chế phẩm

Viên nén, hỗn dịch.

VIÊN NÉN MAGNESI - NHÔM HYDROXYD

Tabellae Aluminiumi hydroxydi - Magnesii hydroxydi

Là viên nén chứa nhôm hydroxyd và magesi hydroxyd. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20). Là viên nhai hoặc ngậm nên không phải thử độ tan rã.

Hàm lượng của nhôm hydroxyd, $Al(OH)_3$, và magesi hydroxyd, $Mg(OH)_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Nếu dùng nhôm hydroxyd gel khô thì 1 mg gel khô tương ứng với 0,765 mg $Al(OH)_3$.

Định tính

A. Cân 0,7 g bột viên đã nghiền mịn, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 3 M (TT)* và 5 giọt *dung dịch đỏ methyl (TT)*, đun nóng đến sôi, thêm *dung dịch amoniac 6 M (TT)* đến khi có màu vàng đậm. Tiếp tục đun sôi trong 2 min, lọc, dịch lọc phải có phản ứng của ion magesi (Phụ lục 8.1).

B. Rửa tủa thu được trong phần Định tính A với *dung dịch amoni clorid 2 %* nóng, hòa tan tủa trong *acid hydrochloric (TT)*, dung dịch phải có phản ứng của ion nhôm (Phụ lục 8.1).

Khả năng trung hòa (Độ hấp thụ acid)

Chú ý: Đảm bảo nhiệt độ bình thử ở 37 ± 3 °C trong suốt quá trình 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 một viên và chuyển vào bình nón dung tích 250 ml. Nếu cần có thể làm ấm toàn bộ lượng mẫu định lượng bằng 5 ml *ethanol* 96% (TT) (đã được chỉnh đến pH 3,5). Thêm 70 ml *nước* và khuấy bằng máy khuấy từ trong 1 min. Hút chính xác 30,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N* (CĐ) vào bình nón [nếu khả năng trung hòa acid của mẫu vượt quá 25 mEq thì phải dùng 60,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N* (CĐ)]. Tiếp tục khuấy bằng máy khuấy từ thêm đúng 15 min nữa. Ngay lập tức, chuẩn độ acid hydrocloric thừa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N* (CĐ) đến pH 3,5 (bền vững trong 10 s đến 15 s), thời gian chuẩn độ không vượt quá 5 min.

Song song tiến hành một mẫu trắng. Hiệu số thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N* dùng trong mẫu trắng và dùng trong mẫu thử biểu thị lượng acid hydrocloric hấp thụ.

Lượng acid hydrocloric hấp thụ tính cho 1 viên theo khối lượng trung bình viên không được ít hơn số mEq tính bằng công thức:

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,0343 M)$$

Trong đó:

0,0385 và 0,0343 theo thứ tự là khả năng trung hòa acid lý thuyết tính bằng mEq của $\text{Al}(\text{OH})_3$ và $\text{Mg}(\text{OH})_2$;

A và M lần lượt là số miligam $\text{Al}(\text{OH})_3$ và $\text{Mg}(\text{OH})_2$ có trong 1 viên, được tính dựa theo hàm lượng ghi trên nhãn. 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N* (CĐ) tương đương 1 mEq acid hấp thụ.

Định lượng

Cân chính xác một lượng bột ở phần thử khả năng trung hòa acid tương ứng với 1200 mg nhôm hydroxyd cho vào cốc có mỏ 150 ml, thêm 20 ml *nước*, khuấy đều, thêm từ từ 30 ml *acid hydrocloric 3 M* (TT). Đun nóng nhẹ (nếu cần) cho dễ tan. Để nguội, lọc vào bình định mức 200 ml, rửa phễu lọc bằng *nước*, gộp dịch rửa vào bình và thêm *nước* đến định mức. Trộn đều, được *dung dịch A* để tiến hành định lượng.

Nhôm hydroxyd: Lấy 10,0 ml *dung dịch A*, cho vào bình nón dung tích 250 ml rồi thêm theo thứ tự như sau: 20 ml *nước*, 25,0 ml *dung dịch Trilon B 0,05 M* (CĐ) (cho từng giọt, vừa cho vừa lắc kỹ), 20 ml *dung dịch đệm acid acetic - amoni acetat* (TT). Đun nóng đến nhiệt độ gần sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 50 ml *ethanol* (TT), 2 ml *dung dịch dithizon* (TT). Trộn đều. Chuẩn độ lượng Trilon B thừa bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,05 M* (CĐ) đến khi màu chuyển từ lục tím sang hồng. Song song tiến hành một mẫu trắng, thay 10 ml *dung dịch A* bằng 10 ml *nước*.

1 ml *dung dịch Trilon B 0,05 M* (CĐ) (dinatri edetat 0,05 M) tương đương với 3,9 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Magnesi hydroxyd: Lấy 5,0 ml *dung dịch A*, cho vào bình nón dung tích 300 ml. Thêm 100 ml *nước cất* (TT), 20 ml triethanolamin (TT). Lắc đều. Thêm 10 ml *đệm amoniachlorid* (TT) và 3 giọt *dung dịch đen eriocrom T* (TT) [hòa tan 200 mg *đen eriocrom T* (TT) trong hỗn hợp 15 ml triethanolamin (TT) và 5 ml *ethanol* (TT)]. Làm lạnh đến

3 °C đến 4 °C. Lấy ra và chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,05 M* (CĐ) đến khi có màu xanh lam. Song song tiến hành một mẫu trắng, thay 5 ml *dung dịch A* bằng 5 ml *nước*. 1 ml *dung dịch Trilon B 0,05 M* (CĐ) tương đương với 2,916 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

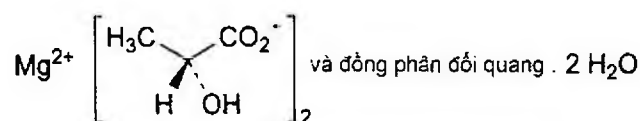
Phối hợp trong điều trị loét dạ dày - tá tràng.

Hàm lượng thường dùng

400 mg nhôm hydroxyd và 400 mg magnesi hydroxyd.

MAGNESI LACTAT DIHYDRAT

Magnesi lactas dihydricus



P.t.l: 238,5

Magnesi lactat dihydrat là magnesi bis(2-hydroxypropanoat) hay hỗn hợp magnesi (2R)-, (2S)- và (2RS)-2-hydroxypropanoat dihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{MgO}_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc dạng hạt, màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong *nước*, tan trong *nước sôi*, thực tế không tan trong *ethanol* 96 %.

Định tính

- Chế phẩm phải cho phản ứng của lactat (Phụ lục 8.1).
- Chế phẩm phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của *dung dịch*

Dung dịch S: Hoà tan 5,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) bằng cách đun nóng, làm nguội và pha loãng thành 100,0 ml với cùng *dung môi*.

Dung dịch S phải không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn *dung dịch màu đối chiếu VN₆* (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S có pH từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 5 ml *dung dịch S* pha loãng với *nước* thành 15 ml để thử.

Sulfat

Không được quá 400 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 7,5 ml *dung dịch S* pha loãng với *nước cất* (TT) thành 15 ml để thử.

Sắt

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Lấy 4 ml dung dịch S pha loãng với nước thành 10 ml để thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 14,0 % đến 17,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 125 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 300 ml với cùng dung môi. Tiến hành chuẩn độ bằng dung dịch natri edetat 0,1 M (CD) theo phương pháp chuẩn độ complexon cho magesi (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CD) tương đương với 20,25 mg $C_6H_{10}MgO_6$.

Bảo quản

Trong chai lọ nút kín.

Loại thuốc

Cung cấp khoáng chất, bổ sung magesi khi thiếu hụt.

VIÊN NÉN MAGNESI - B6

Tabellae Magnesii - Pyridoxini hydrochloridi

Là viên nén bao chứa magesi lactat dihydrat và pyridoxin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng magesi lactat dihydrat, $C_6H_{10}MgO_6 \cdot 2H_2O$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương khoảng 40 mg magesi, thêm 5 ml nước, đun nóng và khuấy để hòa tan. Để nguội, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng của ion magesi (Phụ lục 8.1).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Isopropanol - nước - amoniac đậm đặc (85 : 20 : 1).

Dung môi hòa tan: Dung dịch acid hydrocloric 0,01 M - methanol (70 : 30).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên tương đương khoảng 0,2 g magesi lactat dihydrat trong dung môi hòa

tan ở nhiệt độ 70 °C đến 80 °C, làm nguội và thêm dung môi hòa tan vừa đủ 10 ml. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,2 g magesi lactat dihydrat chuẩn trong dung môi hòa tan ở nhiệt độ 70 °C đến 80 °C, làm nguội và thêm dung môi hòa tan vừa đủ 10 ml. Lọc.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch kali permanganat 1 % và quan sát bằng mắt thường.

Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Trong phần Định lượng pyridoxin hydroclorid, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic pyridoxin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao, tính khối lượng trung bình viên nhân và nghiền thành bột mịn.

Định lượng magesi lactat dihydrat

Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 0,25 g magesi lactat dihydrat vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml nước, lắc siêu âm 15 min. Làm nguội và thêm nước tới định mức, lắc đều, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 50,0 ml dịch lọc thêm 5 ml đệm amoniac pH 10 (TT) và 50 mg hỗn hợp đen eriocrom T (TT). Đun nóng khoảng 40 °C và chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,05 M (CD) đến khi chuyển sang màu xanh. Tiến hành song song với một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CD) tương đương với 11,92 mg $C_6H_{10}MgO_6 \cdot 2H_2O$.

Định lượng pyridoxin hydroclorid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hỗn hợp gồm 75 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 % và 25 thể tích methanol (TT), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch natri heptansulfonat 0,22 % trong dung dịch A.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch pyridoxin hydroclorid chuẩn 0,005 %.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg pyridoxin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml nước, lắc kỹ và siêu âm 10 min để hòa tan, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 291 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic

pyridoxin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{11}NO_3.HCl$ trong pyridoxin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị thiếu magnesi, yếu cơ.

Hàm lượng thường dùng

470 mg magnesi lactat dihydrat, 5 mg pyridoxin hydroclorid.

MAGNESI OXYD NẶNG

Magnesi oxydum ponderosus

MgO

P.t.l: 40,3

Magnesi oxyd phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % MgO, tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất

Bột trắng mịn. Thực tế không tan trong nước, tan trong dung dịch acid loãng và sủi bọt nhẹ.

Định tính

A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không nhỏ hơn 0,25 g/ml.

B. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Dung dịch phải có phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do nung.

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 30 ml nước và 70 ml acid acetic (TT). Đun sôi 2 min. Làm nguội và pha loãng với dung dịch acid acetic 2 M (TT) thành 100 ml. Lọc qua phễu sứ hoặc phễu silica có độ xốp thích hợp (đã nung và cân bì) để được dung dịch trong.

Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước

Không được quá 2,0 %.

Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml nước và đun sôi trong 5 min. Lọc nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40), để nguội, thêm nước thành 100 ml. Lấy 50 ml dịch lọc bay hơi đến khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Cần thu được không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,1 %.

Cần thu được sau khi lọc ở phần chuẩn bị dung dịch S được rửa và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 5 mg.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 0,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 5 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 1,3 ml dung dịch S thành 150 ml bằng nước.

Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Sắt

Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT), pha loãng với nước thành 10 ml.

Lấy 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 20 ml dung dịch S cho vào bình gạn, thêm 15 ml dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT) và lắc với 25 ml methyl isobutyl keton (TT) trong 2 min. Để tách lớp. Lấy lớp nước bốc hơi đến khô, cần còn lại hòa tan trong 1 ml acid acetic (TT) và pha loãng thành 30 ml bằng nước. Lấy chính xác 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do nung

Không được quá 8,0 %.

Nung 1,00 g chế phẩm ở 900 °C đến khối lượng không đổi.

Định lượng

Hòa tan 0,320 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và pha loãng với nước thành 100,0 ml. Lấy 20,0 ml dung dịch này chuẩn độ bằng dung dịch natri edetat 0,1 M (CD) theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CD) tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản

Trong chai, lọ kín.

Loại thuốc

Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI OXYD NHẸ***Magnesium oxydum levis***

MgO

P.t.l: 40,3

Magnesi oxyd phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % MgO, tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất

Bột trắng mịn, vô định hình.

Thực tế không tan trong nước, tan trong dung dịch acid loãng và sủi bọt nhẹ.

Định tính

A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không lớn hơn 0,15 g/ml.

B. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Dung dịch phải có phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do nung.

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 70 ml *acid acetic (TT)*. Đun sôi 2 min. Làm nguội và pha loãng với *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* thành 100 ml. Lọc qua phễu sứ hoặc phễu silica có độ xốp thích hợp (đã nung và cân bì) để được dung dịch trong. Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N₂ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước

Không được quá 2,0 %.

Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước* và đun sôi trong 5 min. Lọc nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40), để nguội, thêm *nước* thành 100 ml. Lấy 50 ml dịch lọc bay hơi đến khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Cần thu được không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,1 %.

Cần thu được sau khi lọc ở phần chuẩn bị dung dịch S được rửa và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 5 mg.

Sulfat

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 0,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 5 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 1,3 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*.

Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Clorid

Không được quá 0,15 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 0,7 ml dung dịch S thành 15,0 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và pha loãng với *nước* thành 10 ml. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 20 ml dung dịch S cho vào bình gạn, thêm 15 ml *dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT)* và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* trong 2 min. Để tách lớp. Lấy lớp nước bốc hơi đến khô, cần còn lại hòa tan trong 1,5 ml *acid acetic (TT)* và pha loãng thành 30 ml với *nước*. Lấy chính xác 12 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp 1.

Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do nung

Không được quá 8,0 %.

Nung 1,00 g chế phẩm ở 900 °C đến khối lượng không đổi.

Định lượng

Hòa tan 0,320 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và pha loãng với *nước* thành 100,0 ml. Lấy 20,0 ml dung dịch này chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản

Trong chai, lọ kín.

Loại thuốc

Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI STEARAT***Magnesium stearas***

Magnesi stearat là hỗn hợp các muối của magnesi với các acid béo, có thể chứa những tỷ lệ thay đổi của magnesi palmitat [(C₁₅H₃₁COO)₂Mg; P.t.l: 535,1] và magnesi stearat [(C₁₇H₃₅COO)₂Mg; P.t.l: 591,3], phải chứa từ 4,0 % đến 5,0 % magnesi (Mg), tính theo chế phẩm đã làm khô. Acid béo chứa không ít hơn 40,0 % acid stearic và tổng lượng acid stearic và acid palmitic không ít hơn 90,0 %.

Tính chất

Bột trắng mịn, nhẹ, sờ trơn tay. Thực tế không tan trong nước và ethanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: C, D.

Nhóm II: A, B, D.

Dung dịch S: Cho 50 ml ether không có peroxid (TT) vào 5,0 g chế phẩm, sau đó thêm 20 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và 20 ml nước. Đun nóng dưới ống sinh hàn hồi lưu đến khi hòa tan hoàn toàn. Để nguội, tách riêng lớp nước; lắc lớp ether 2 lần, mỗi lần với 4 ml nước. Gộp tất cả các lớp nước và rửa với 15 ml ether không có peroxid (TT). Pha loãng lớp nước thành 50 ml bằng nước.

A. Bốc hơi lớp ether của quá trình chuẩn bị dung dịch S đến khô và sấy cán ở 100 °C đến 105 °C. Điểm đông đặc của cán không được thấp hơn 53 °C (Phụ lục 6.6).

B. Lấy 0,200 g cán thu được từ mục A, hòa tan trong 25 ml dung môi qui định. Chỉ số acid của các acid béo phải từ 195 đến 210 (Phụ lục 7.2).

C. Trong phần Thành phần acid béo, thời gian lưu của các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với các pic của dung dịch phân giải.

D. 1 ml dung dịch S phải cho phản ứng định tính của ion magesi (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa 1,0 g chế phẩm trong 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT) và đun sôi trong 1 min (vừa đun vừa lắc liên tục), để nguội, lọc. Thêm 0,05 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 10 ml dịch lọc. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 0,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Cadmi

Không được quá 3 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Cân 50,0 mg chế phẩm và cho vào dụng cụ phá mẫu bằng polytetrafluoroethylen, thêm 0,5 ml hỗn hợp acid hydrocloric - acid nitric không có chì và cadmi (1 : 5). Phá mẫu ở 170 °C trong 5 h. Để nguội, hòa tan cán bằng nước và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch cadmi chuẩn 10 phần triệu Cd (TT), và pha loãng khi cần thiết bằng dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn bức xạ và lò graphit.

Chì

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Chuẩn bị dung dịch thử như ở phần thử cadmi.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch chì chuẩn 10 phần triệu Pb (TT) và pha loãng bằng nước khi cần thiết.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và lò graphit. Tùy thuộc thiết bị có thể dùng vạch phát xạ ở 217,0 nm.

Nickel

Không được quá 5 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Chuẩn bị dung dịch thử như ở phần thử cadmi.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch nickel chuẩn 10 phần triệu Ni (TT) và pha loãng bằng nước khi cần thiết.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232,0 nm, dùng đèn cathod rỗng nickel làm nguồn bức xạ và lò graphit.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không được quá 10³ CFU/g.

Tổng số nấm: Không được quá 10³ CFU/g.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có *E. coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Định lượng

Magnesi: Cân 0,500 g chế phẩm vào một bình nón dung tích 250 ml, thêm vào 50 ml hỗn hợp đồng thể tích *n-butanol* (TT) và *ethanol* (TT), 5 ml amoniac đậm đặc (TT), 3 ml dung dịch đệm amoni clorid pH 10,0 (TT), 30,0 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) và 15 mg hỗn hợp đen eriocrom T (TT), đun nóng ở 45 °C đến 50 °C đến khi dung dịch trong và chuẩn độ bằng dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ) đến khi màu chuyển từ xanh lam sang tím. Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 2,431 mg magesi (Mg).

Thành phần acid béo

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa 0,10 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch boron trifluorid trong methanol (TT) vào bình nón có lắp ống sinh hàn hồi lưu. Đun sôi hồi lưu trong 10 min. Thêm 4 ml heptan (TT) qua ống sinh hàn và đun sôi tiếp 10 min. Để nguội, thêm 20 ml dung dịch natri clorid bão hòa (TT). Lắc và để tách lớp. Lấy khoảng 2 ml lớp dung môi hữu cơ và làm khô qua 0,2 g natri sulfat khan (TT). Lấy 1,0 ml pha loãng với heptan (TT) thành 10,0 ml.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị như dung dịch thử, dùng 50,0 mg acid palmitic chuẩn và 50,0 mg acid stearic chuẩn thay cho chế phẩm.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ *macrogol* 20 000 (độ dày lớp phim 0,5 μm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký, lưu lượng 2,4 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ buồng tiêm ở 220 °C, nhiệt độ của detector ở 260 °C và nhiệt độ của cột theo chương trình sau:

Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)	Tốc độ tăng nhiệt độ (°C/min)	Ghi chú
0 - 2	70	-	Đẳng nhiệt
2 - 36	70 → 240	5	Tăng tuyến tính
36 - 41	240	-	Đẳng nhiệt

Cách tiến hành:

Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của methyl palmitat so với methyl stearat là 0,88; phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải của methyl palmitat và methyl stearat ít nhất là 5,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử. Tính hàm lượng (%) của acid stearic và acid palmitic dựa trên diện tích pic của methyl palmitat và methyl stearat trong dung dịch thử theo phương pháp chuẩn hóa, bỏ qua các pic của dung môi.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Tá dược.

MAGNESI SULFAT

Magnesi sulfas

$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 246,5

Magnesi sulfat phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % MgSO_4 , tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay tinh thể không màu, bóng.

Dễ tan trong nước, rất dễ tan trong nước sôi, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 10 ml nước. Dung dịch phải cho phản ứng định tính của ion magnesi và ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước 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

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ phenol (TT) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Clorid

Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1,7 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp A.

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 48,0 % đến 52,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 110 °C đến 120 °C; 1 h; sau đó 400 °C đến khối lượng không đổi).

Định lượng

Hòa tan 0,450 g chế phẩm trong 100 ml nước và tiến hành chuẩn độ theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 12,04 mg MgSO_4 .

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Nhuận tràng, điều trị thiếu hụt chất điện giải.

MAGNESI TRISILICAT

Magnesi trisilicas

Magnesi trisilicat là magnesi silicat hydrat, có thành phần thay đổi gần đúng với công thức $\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, phải chứa không dưới 29,0 % magnesi oxyd [MgO ; P.t.l: 40,30] và không dưới 65,0 % silic dioxyd [SiO_2 ; P.t.l: 60,1], cả hai đều tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất

Bột trắng. Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %.

Định tính

Dung dịch S: Thêm vào 2,0 g chế phẩm một hỗn hợp gồm 4 ml *acid nitric* (TT) và 4 ml *nước*, rồi đun sôi, vừa đun vừa lắc liên tục. Thêm 12 ml *nước*, để nguội, lọc hoặc ly tâm để lấy *dung dịch* trong và pha loãng *dịch* lọc này thành 20 ml với *nước*.

A. 1 ml *dung dịch S*, sau khi trung hòa với *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT), phải cho phản ứng định tính của ion magnezi (Phụ lục 8.1).

B. Cân 0,25 g chế phẩm vào một chén chì hoặc bạch kim. Thêm vào chén 10 mg *natri fluorid* (TT) và 0,2 ml *acid sulfuric* (TT). Dùng dây đồng để trộn đều hỗn hợp trên và dàn thành lớp mỏng. Đặt chén bằng một đĩa plastic mỏng trong suốt đã được nhỏ một giọt nước ở mặt dưới và làm nóng nhẹ nhàng, cẩn thận. Một vòng tròn màu trắng sẽ nhanh chóng xuất hiện xung quanh giọt nước.

Giới hạn kiềm

Đun nóng trên cách thủy 10,0 g chế phẩm với 100,0 g *nước* trong bình nón dung tích 200 ml (đã cân bì trước) trong 30 min, để nguội và thêm *nước* để hoàn lại khối lượng ban đầu. Để lắng, lọc hoặc ly tâm cho đến khi thu được một *dịch* lọc trong (*Dung dịch A*).

Thêm vào 10 ml *dung dịch A* 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT), *dung dịch* phải chuyển màu khi thêm không quá 1,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N* (CD).

Muối tan trong nước

Không được quá 1,5 %.

Lấy chính xác 20,0 ml *dung dịch A* cho vào chén bạch kim đã cân bì trước, bốc hơi trên cách thủy đến khô. Cẩn còn lại đem nung ở 900 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng của cặn không được quá 30 mg.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 2,5 ml *dung dịch S*, tiến hành thử theo Phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 40 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Trung hòa 10 ml *dung dịch S* bằng *dung dịch amoniac 6 M* (TT), dùng *dung dịch vàng metanil* (TT) làm chỉ thị ngoại sau đó pha loãng thành 20 ml bằng *nước* và lọc nếu cần.

Lấy 12 ml *dung dịch* thu được thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Clorid

Không được quá 500 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 0,5 ml *dung dịch S* thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử. Mẫu đối chiếu là hỗn hợp của 5 ml *dung dịch clorid 5 phần triệu Cl* (TT) và 10 ml *nước*.

Sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 0,3 ml *dung dịch S* thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Khả năng hấp thụ acid

1 g chế phẩm không được hấp thụ ít hơn 100,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N* (CD).

Phân tán 0,25 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N* (CD) và pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N* (CD). Đặt trong cách thủy 2 h ở 37 ± 5 °C và lắc thường xuyên. Sau đó để nguội. Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromophenol* (TT) vào 20,0 ml chất lỏng ở trên và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD) đến khi xuất hiện màu xanh lam.

Mất khối lượng sau khi nung

Từ 17 % đến 34 %.

Nung 0,5 g chế phẩm ở 900 °C đến khối lượng không đổi trong chén bạch kim.

Định lượng

Magnezi oxyd: Cân chính xác khoảng 1,000 g chế phẩm vào một bình nón dung tích 200 ml, thêm 35 ml *acid hydrochloric* (TT) và 60 ml *nước*, đun nóng trong cách thủy 15 min. Để nguội, lọc, rửa cặn và bình nón với *nước*, pha loãng *dịch* lọc và *nước* rửa thành 250,0 ml bằng *nước*. Lấy chính xác 50,0 ml *dung dịch* trên cho vào bình nón dung tích 500 ml, trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M* (khoảng 8 ml) và pha loãng với *nước* thành 300 ml, thêm 10 ml *đệm amoniac pH 10,0* (TT) và 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T* (TT). Đun nóng đến 40 °C và chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M* (CD) tới khi màu chuyển từ tím sang xanh.

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M* (CD) tương đương với 4,030 mg MgO.

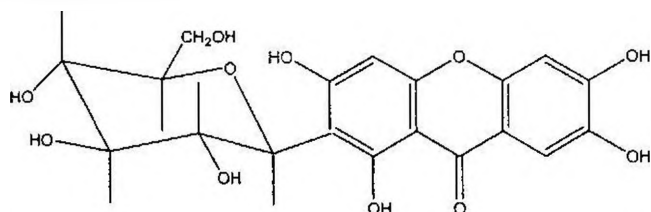
Silic dioxyd: Cân chính xác khoảng 0,700 g chế phẩm cho vào cốc có mỏ, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 10 %* (TT) và 10 ml *nước*, đun nóng trên cách thủy trong 90 min, lắc thường xuyên và bổ sung lượng nước đã bốc hơi. Để nguội, gạn qua giấy lọc không tro, có đường kính 7 cm, rửa cặn bằng cách gạn 3 lần, mỗi lần với 5 ml *nước* nóng, chuyển toàn bộ cặn vào giấy lọc và rửa cặn với *nước* nóng đến khi 1 ml *dung dịch* lọc vẫn trong khi thêm 0,05 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT) và 2 ml *dung dịch bari clorid 0,25 M* (TT). Nung giấy lọc và cặn trong chén bạch kim đã cân bì trước ở 900 °C đến khối lượng không đổi.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Kháng acid.

MANGIFERIN**Mangiferinum** $C_{19}H_{18}O_{11}$

P.t.l: 422,2

Mangiferin là 2-C- β -D-glucopyranozido-1,3,6,7-tetrahydroxyxanthon, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{18}O_{11}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh mịn, màu vàng ánh lục, gần như không mùi. Hơi tan trong hỗn hợp aceton - nước (1 : 1), thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và cloroform.

Định tính

A. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,001 % trong *methanol* (TT), trong khoảng bước sóng 220 nm đến 400 nm, phải có hấp thụ cực đại ở các bước sóng 241 nm $\pm$ 2 nm, 258 nm $\pm$ 2 nm, 316 nm $\pm$ 2 nm và 366 nm $\pm$ 3 nm.

B. Hòa tan khoảng 0,01 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp aceton - nước (1 : 1), thêm 0,01 g *magnesi* (TT) và 1 ml *acid hydrochloric* (TT), sau 10 min sẽ xuất hiện màu vàng cam.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Celulose* dùng cho sắc ký.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 15 % (tt/tt).

Dung môi pha mẫu: Aceton - nước (1 : 1).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 40 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 5,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg mangiferin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên, riêng dung dịch thử (1) chấm 50 μ l. Làm khô các vết chấm bằng luồng không khí mát. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 366 nm.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1): Không một vết phụ nào được đậm màu hơn vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (4 %), không quá 1 vết phụ đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1 %) và không quá 2 vết phụ đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %). Bỏ qua vết (nếu có) tại điểm xuất phát.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 40 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp aceton - *dung dịch acid hydrochloric* 1 % (1 : 1), lắc siêu âm cho đến khi tan hoàn toàn, thêm hỗn hợp aceton - *dung dịch acid hydrochloric* 1 % (1 : 1) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, nếu cần. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được (hay dịch lọc) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp aceton - *dung dịch acid hydrochloric* 1 % (1 : 1). Tiến hành pha dung dịch chuẩn tương tự như dung dịch thử, dùng mangiferin chuẩn thay cho chế phẩm. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 368 nm trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là hỗn hợp aceton - *dung dịch acid hydrochloric* 1 % (1 : 1).

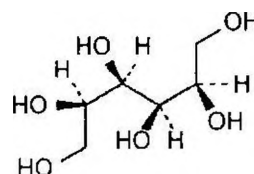
Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{19}H_{18}O_{11}$ của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng mangiferin, $C_{19}H_{18}O_{11}$, trong chế phẩm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

MANITOL**Mannitolum** $C_6H_{14}O_6$

P.t.l: 182,2

Manitol là D-manitol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{14}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình hoặc hạt nhỏ, màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của manitol chuẩn. Chuẩn bị các mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ 25 mg chế phẩm và 25 mg chất chuẩn trong 0,25 ml nước cất, không đun nóng, dung dịch thu được trong, bốc hơi tới khô trong lò vi sóng có công suất từ 1000 W đến 1300 W trong 15 min đến 30 min hoặc trong chân không ở 100 °C. Thu được bột màu trắng hoặc hơi vàng, không dính. Ghi lại phổ hồng ngoại của cần thu được.

B. Điểm chảy từ 165 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Propanol - ethyl acetat - nước (70 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn và 25 mg sorbitol chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng trong bình dung môi đến khi dung môi chạy được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT). Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun dung dịch natri periodat 0,2 % (TT). Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min.

Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách nhau rõ ràng rộng hơn.

D. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) từ +23° đến +25°, tính theo chế phẩm khan.

Hòa tan 2,00 g chế phẩm và 2,6 g natri tetraborat (TT) trong khoảng 20 ml nước ở 30 °C; lắc liên tục trong 15 min đến 30 min không làm nóng để được dung dịch trong, thêm nước thành 25,0 ml để đo.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Độ dẫn điện

Không quá 20 μ S·cm⁻¹.

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách đun nóng ở 40 °C đến 50 °C và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Để nguội và đo độ dẫn điện (Phụ lục 6.10) của dung dịch, khuấy nhẹ bằng que khuấy từ.

Đường khử

Không được quá 0,2 % (tính theo glucose).

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml nước bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 20 ml dung dịch đồng citrat (TT) và vài viên bi thủy tinh. Đun nóng sao cho sau 4 min thì sôi và đun sôi tiếp 3 min. Làm nguội nhanh, thêm 100 ml dung dịch acid acetic băng 2,4 % (tt/tt) và 20,0 ml dung dịch iod 0,05 N (CĐ). Vừa lắc vừa thêm 25 ml hỗn hợp acid hydrochloric - nước (6 : 94). Khi tủa tan hết, chuẩn độ iod thừa bằng dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ) với chỉ thị là dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào cuối phép chuẩn độ. Lượng dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ) tiêu thụ không được ít hơn 12,8 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã được đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,50 g manitol chuẩn trong 2,5 ml nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 0,5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 0,5 g manitol (TT) và 0,5 g sorbitol (TT) (tạp chất A) trong 5 ml nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 0,1 g maltitol (TT) (tạp chất B) và 0,1 g isomalt (TT) (tạp chất C) trong 5 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci) (9 μ m).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Detector khúc xạ duy trì ở nhiệt độ không đổi.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của manitol. Thời gian lưu tương đối so với manitol (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất C (nửa giải ra 2 pic) khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của manitol và pic của tạp chất A ít nhất là 2.

Giới hạn:

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

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

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: D-glucitol (D-sorbitol).

Tạp chất B: 4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol).

Tạp chất C: Hỗn hợp của 6-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucitol và 1-O- α -D-glucopyranosyl-D-manitol (isomalt).

Chì

Không được quá 0,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.4).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 150,0 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) và tiến hành thử.

Nickel

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.10).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 150,0 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) và tiến hành thử.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm. Dung môi là 40 ml hỗn hợp đồng thể tích methanol khan (TT) và formamid (TT) ở khoảng 50 °C.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm: Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^2 CFU/g.

Nếu chế phẩm không dùng để sản xuất thuốc tiêm: Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g. Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g. Chế phẩm không

được có *Escherichia coli* và *Salmonella*.

Nội độc tố vi khuẩn

Không quá 4 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa 100 g manitol trong 1 L hoặc ít hơn và không quá 2,5 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa nhiều hơn 100 g manitol trong 1 L (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để loại nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong manitol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

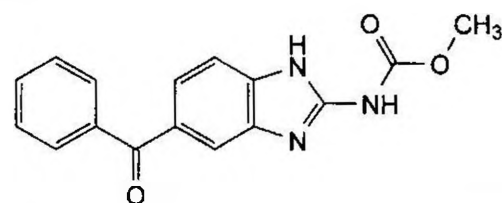
Thuốc lợi tiểu.

Chế phẩm

Dịch truyền.

Nhãn

Nếu cần, phải ghi nồng độ tối đa nội độc tố vi khuẩn và chế phẩm có đạt yêu cầu để sản xuất thuốc tiêm hay không.

MEBENDAZOL**Mebendazolum**

$C_{16}H_{13}N_3O_3$

P.t.l: 295,3

Mebendazol là methyl (5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, methylen clorid và ethanol 96 %.

Định tính

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,75 % (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dimethylformamid (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dimethylformamid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 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 - 15	80 → 70	20 → 30
15 - 20	70 → 10	30 → 90
20 - 25	10	90

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất G với 1,4.

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất B: (2-hydroxy-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất C: (2-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất D: Methyl (5-benzoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate.

Tạp chất E: Ethyl (5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate.

Tạp chất F: Methyl [5-(4-methylbenzoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate.

Tạp chất G: N,N'-bis(5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)urea.

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

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan* (TT) và thêm 50 ml hỗn hợp *acid acetic khan* - *butan-2-on* (1 : 7).

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 29,53 mg C₁₆H₁₃N₃O₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị giun sán.

Chế phẩm

Viên nén, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN MEBENDAZOL

Tabellae Mebendazoli

Là viên nén chứa mebendazol.

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 mebendazol, C₁₆H₁₃N₃O₃, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - acid formic 96 % (90 : 5 : 5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 200 mg mebendazol, lắc kỹ với 20 ml hỗn hợp *cloroform* - *acid formic* 96 % (19 : 1). Làm ấm hỗn dịch này trong nồi cách thủy vài phút, để nguội, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg mebendazol đối chiếu trong 5 ml hỗn hợp *cloroform* - *acid formic* 96 % (19 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên, làm khô vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi di chuyển được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho giá trị R_f tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT) chứa *natri laurylsulfat* 1% (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 120 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 8 g *natri hydroxyd* (TT) trong 2 L nước, thêm 3 g *natri laurylsulfat* (TT), trộn, sau đó thêm

20 ml *acid phosphoric* (TT) và chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động: *Acetonitril* - *dung dịch đệm* (3 : 7). Lọc và đuổi khí pha động, điều chỉnh tỉ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg mebendazol chuẩn cho vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *acid formic* (TT), lắc để hòa tan và thêm đến định mức bằng *methanol* (TT). Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương tự như nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mebendazol trong 6 lần tiêm nhắc lại phải không lớn hơn 2 %.

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

Tính lượng mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, hòa tan trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{13}N_3O_3$ trong mebendazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng mebendazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *dung dịch kali dihydrophosphat* 0,05M (60 : 40). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 5,5 bằng *acid phosphoric* 0,1 M (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT), lọc. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg mebendazol chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *acid formic* (TT), đun trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min, lắc bằng máy lắc trong 5 min, thêm 90 ml *methanol* (TT), để nguội và thêm *methanol* (TT) tới định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg mebendazol cho vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *acid formic* (TT), đun trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Lắc bằng máy lắc trong 1 h, pha loãng với nước đến định mức, lắc, lọc. Loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với hỗn hợp dung dịch *acid formic* - *methanol* (1 : 9) đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 25 ml, pha loãng với pha động đến định mức.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/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 phải không lớn hơn 2, hiệu lực cột được xác định từ pic chính có số đĩa lý thuyết không dưới 2500 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 1 %.

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

Tính lượng mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{13}N_3O_3$ trong mebendazol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

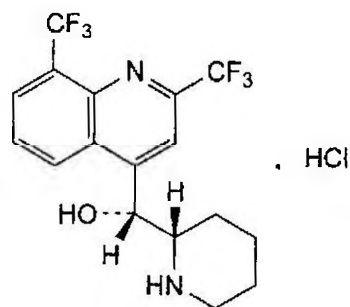
Thuốc trị giun sán.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

MEFLOQUIN HYDROCLORID

Mefloquini hydrochloridum



và đồng phân đối quang

$C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$

P.t.l: 414,8

Mefloquin hydroclorid là (RS)-[2,8-bis(trifluoromethyl)-quinolin-4-yl][(2S)-piperidin-2-yl]methanol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt, đa hình. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 260 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

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 mefloquin hydroclorid chuẩn. Nếu có sự khác biệt giữa hai phổ, hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol* (TT), bay hơi đến khô và đo phổ hồng ngoại của các cặn thu được.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄* đã được triển khai bằng hỗn hợp *methanol* - *methylen clorid* (20 : 80), sấy khô ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min trước khi sử dụng.

Dung môi khai triển: *Acid acetic khan* - *methanol* - *methylen clorid* (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1 ml dung dịch quinidin sulfat chuẩn 0,0016 % vào 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 10 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ẩm trong 15 min, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun nhẹ bằng hỗn hợp *acid sulfuric* - *thuốc thử iodoplatinat* (1 : 40) được pha ngay trước khi sử dụng. Sau đó phun bản mỏng với *dung dịch hydrogen peroxyl đậm đặc* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách ra rõ ràng.

C. Trộn khoảng 10 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng* (TT) trong chén nung, nung cho đến khi thu được cặn màu trắng. Để nguội, thêm 2 ml *nước* và 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT), thêm khoảng 1 ml *acid hydrocloric loãng* (TT) để tạo dung dịch không màu. Lọc, thêm vào dịch lọc 0,1 ml *dung dịch alizarin S* (TT) mới pha và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat* (TT). Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thử với màu của mẫu trắng được chuẩn bị tương tự nhưng không có chế phẩm. Dung dịch thử có màu vàng, mẫu trắng có màu đỏ.

D. Thêm vào khoảng 20 mg chế phẩm 0,2 ml *acid sulfuric* (TT), xuất hiện huỳnh quang màu xanh lam khi nhìn dưới đèn tử ngoại 365 nm.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion clorid (Phụ lục 8.1)

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Góc quay cực

Từ -0,2° đến +0,2° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1 g *tetraheptylamoni bromid* (TT) trong hỗn hợp gồm 200 ml *methanol* (TT), 400 ml *dung dịch natri hydrosulfat* 0,15 % và 400 ml *acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn và 8 mg quinidin sulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) và tiền cột kích thước (2,5 cm × 4 mm) đều được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Ổn định cột bằng cách cho pha động chạy qua cột với tốc độ 2 ml/min, trong khoảng 30 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 50 % của thang đo.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của quinidin khoảng 2 min, mefloquin khoảng 4 min, tạp chất B khoảng 15 min và tạp chất A khoảng 36 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa quinidin và mefloquin ít nhất là 8,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic có thời gian lưu tương đối bằng khoảng 0,7 so với mefloquin không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ khác không được lớn hơn diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích của các pic phụ này không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Loại bỏ những pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1).

Ghi chú:

Tạp chất A: [2,8-bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl]-(pyridin-2-yl)methanon.

Tạp chất B: (RS)-[2,8-bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl](pyridin-2-yl)methanol.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6). Cân chính xác khoảng 0,350 g chế phẩm, hòa tan trong 15 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 40 ml *anhydrid acetic (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 41,48 mg $C_{17}H_{17}ClF_6N_2O$.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng ký sinh trùng sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN MEFLOQUIN

Tabellae Mefloquini

Là viên nén chứa mefloquin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng mefloquin hydroclorid, $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄* đã được triển khai bằng hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80), sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min trước khi sử dụng.

Dung môi khai triển: *Acid acetic khan - methanol - methylen clorid* (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 16 mg mefloquin hydroclorid, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch mefloquin hydroclorid chuẩn có nồng độ 1,6 mg/ml trong *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1 ml dung dịch quinidin sulfat chuẩn 0,016 mg/ml vào 1 ml dung dịch đối chiếu (2). **Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí khoảng 15 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun nhẹ bằng hỗn hợp được pha ngay trước khi sử dụng gồm 1 thể tích *acid sulfuric (TT)* và 40 thể tích *thuốc thử iodoplatinat (TT)*. Sau đó phun lên bản mỏng *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về giá trị R_f , màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách ra rõ ràng.

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

C. Lắc một lượng bột viên tương đương 0,2 g mefloquin hydroclorid với 20 ml *nước*, lọc, dịch lọc cho phản ứng A đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

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 :

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với môi trường hòa tan để có nồng độ tương tự như dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch mefloquin hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml [có thể sử dụng *methanol (TT)* với lượng không vượt quá 5 % thể tích cuối cùng để hòa tan hoàn toàn mefloquin]. Tiếp tục pha loãng với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ mefloquin hydroclorid khoảng 0,04 mg/ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng 285 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng mefloquin hydroclorid, $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1 g *tetraheptylamoni bromid (TT)* trong hỗn hợp gồm 200 ml *methanol (TT)*, 400 ml dung dịch có chứa 1,5 g/l *natri hydrosulfat (TT)* và 400 ml *acetonitril (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng mefloquin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg mefloquin hydroclorid vào bình định mức 200 ml, thêm 100 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều. Lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn và 8 mg quinidin sulfat chuẩn trong vừa đủ 50,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm × 4 mm) và tiền cột (2,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic mefloquin và quinidin không nhỏ hơn 8,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mefloquin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng mefloquin hydroclorid, $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ của mefloquin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

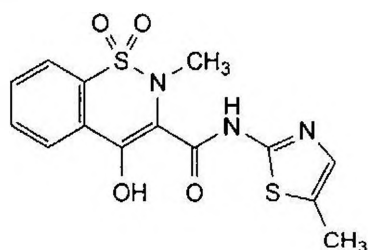
Kháng ký sinh trùng sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

250 mg (tính theo dạng hydroclorid).

MELOXICAM

Meloxicamum



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

P.t.l: 351,4

Meloxicam là 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methylthiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu vàng nhạt, đa hình. Thực tế không tan trong nước, tan trong dimethylformamid, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của meloxicam chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và meloxicam chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và meloxicam chuẩn trong acetone (TT), bay hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 % được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml methanol (TT) và 0,3 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg chế phẩm, 2 mg tạp chất A chuẩn của meloxicam, 2 mg tạp chất B chuẩn của meloxicam, 2 mg tạp chất C chuẩn của meloxicam và 2 mg tạp chất D chuẩn của meloxicam trong hỗn hợp gồm 5 ml methanol (TT) và 0,3 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 25 ml bằng methanol (TT).

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:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 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 %).

Các 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 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 $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

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

Tabellae Meloxicami

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, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, 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 µl 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 hàm 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 × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Phép thử chỉ có giá trị nếu trên sắc ký đồ của dung dịch (4), hệ số 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

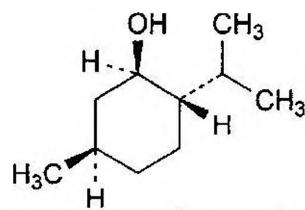
Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C (tốt nhất là 25 °C).

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

7,5 mg, 15 mg.

MENTHOL RACEMIC***Mentholum racemicum***

và đồng phân đối quang

$C_{10}H_{20}O$

P.t.l: 156,3

Menthol racemic là hỗn hợp đồng lượng của (1RS,2SR,5RS)-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 hỏa 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 aceton (TT) và rửa với aceton (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 (CD).

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 đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic chính ít nhất là 5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 1,0 % diện tích pic chính. Bỏ qua bất kỳ các pic của dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 % diện tích pic chính.

Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Bốc hơi 2,00 g chế phẩm trên cách thủy cho đến khi bay hơi hết và sấy cẩn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cẩn còn lại không được quá 1,0 mg.

Bảo quản

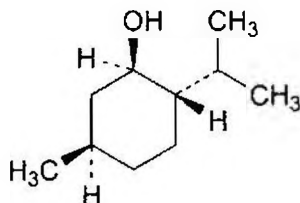
Trong bao bì kín, ở nơi mát.

Tương kỵ

Cloral hydrat, phenol, long não, resorcin, thymol.

MENTHOL TÀ TUYỀN

Mentholum



$C_{10}H_{20}O$

P.t.l: 156,3

Menthol tà tuyến là (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanol.

Tính chất

Tinh thể hình lăng trụ hay hình kim, không màu, sáng bóng. Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong ethanol 96 % và ether dầu hỏa có nhiệt độ sôi từ 40 °C đến 60 °C. Dễ tan trong dầu béo và parafin lỏng, rất khó tan trong glycerin.

Nóng chảy ở khoảng 43 °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 Tạp 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 154 °C đến 157 °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 (CD).

Góc quay cực riêng

Từ -48° đến -51° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp 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 tầm 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 đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic chính ít nhất là 5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 1,0 % diện tích pic chính. Bỏ qua các pic của dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 % diện tích pic chính.

Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Bốc hơi 2,00 g chế phẩm trên cách thủy cho đến khi bay hơi hết và sấy cân ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cân còn lại không được quá 1,0 mg.

Bảo quản

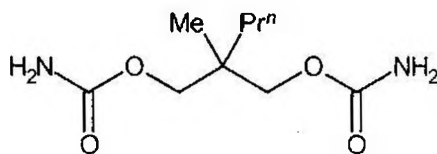
Trong bao bì kín, ở chỗ mát.

Tương kỵ

Cloral hydrat, phenol, long não, resorcin, thymol.

MEPROBAMAT

Meprobamatum



$C_9H_{18}N_2O_4$

P.t.l: 218,3

Meprobamat là 2-methyl-2-propylpropan-1,3-diyl dicarbamat, phải chứa từ 97,0 % đến 101,0 % $C_9H_{18}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hay vô định hình, màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 104 °C đến 108 °C (Phụ lục 6.7).

C. Thêm 1 ml *anhydrid acetic* (TT) và 0,05 ml *acid sulfuric* (TT) vào 0,5 g chế phẩm, trộn đều và để 30 min, lắc liên tục. Đổ từng giọt dung dịch này vào 50 ml nước, trộn đều. Cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Lọc, rửa và sấy tủa ở 60 °C. Điểm chảy của tủa phải từ 124 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 15 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 M trong ethanol* (TT) và đun sôi dưới sinh hàn ngược 15 min. Thêm 0,5 ml *acid acetic băng* (TT) và 1 ml *dung dịch cobalt nitrat 5 % trong ethanol*, màu xanh lam đậm xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml *ethanol* (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Không được quá 1,0 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Pyridin - aceton - hexan (10 : 30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,1 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 30 min, để nguội và phun dung dịch gồm 0,25 g *vanilin* (TT) trong hỗn hợp của 10 ml *ethanol* 96 % (TT) và 40 ml *acid sulfuric* (TT) đã làm nguội. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

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

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

Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu được chuẩn bị bằng cách pha loãng *dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb* (TT) bằng hỗn hợp nước - aceton (15 : 85) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; áp suất giảm; 60 °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 0,1000 g chế phẩm trong 15 ml *dung dịch acid sulfuric 25 % (tt/tt)* và đun sôi dưới sinh hàn ngược trong 3 h. Làm nguội, hòa tan bằng cách thêm cẩn thận 30 ml nước, làm nguội tiếp và chuyển vào bộ cất kéo hơi nước. Thêm 40 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M* (TT) và cất. Hứng dịch cất vào bình có chứa sẵn 40 ml *dung dịch acid boric 4 %*. Cất đến khi thu được khoảng 200 ml. Thêm 0,25 ml *dung dịch hỗn hợp đỏ methyl* (TT) làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N* (CD) đến khi màu chuyển từ xanh lục sang tím. Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N* (CD) tương đương với 10,91 mg $C_9H_{18}N_2O_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

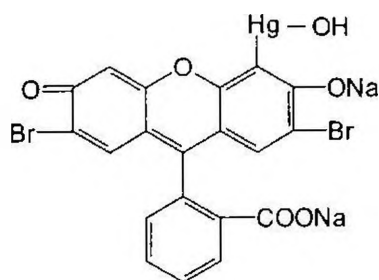
Loại thuốc

Thuốc an thần.

MERCUCROCROM

Mercuresceinum natricum

Thuốc đỏ



$C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$

Pt.1: 750,7

Mercurocrom là muối dinatri của acid [2,7dibromo-9-(2-carboxyphenyl)-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-5-yl]-hydroxymercury, phải chứa từ 22,4 % đến 26,7 % Hg và 18,0 % đến 22,4 % Br, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Vảy hay hạt màu nâu đỏ ánh xanh, không mùi. Dễ tan trong nước nhưng đôi khi để lại một lượng nhỏ các tiểu phân không tan được, thực tế không tan trong ether và ethanol.

Định tính

A. Dung dịch chế phẩm 0,05 % có màu đỏ và cho huỳnh quang xanh vàng.

B. Thêm 3 giọt dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) vào 5 ml dung dịch chế phẩm 0,4 %, có tủa da cam ánh đỏ xuất hiện.

C. Đun nóng 0,1 g chế phẩm với vài tinh thể iot (TT) trong một ống nghiệm, có tinh thể màu đỏ thăng hoa bám trên thành ống nghiệm. Nếu tinh thể màu vàng tạo thành, cọ bằng đũa thủy tinh, màu của tinh thể sẽ chuyển sang màu đỏ.

D. Cho 0,1 g chế phẩm vào chén nung bằng sứ, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 17 %, lắc đều, bốc hơi đến khô và nung. Hòa tan cân trong 5 ml nước, acid hóa bằng acid hydrocloric (TT). Thêm 3 giọt nước clor (TT) và 2 ml cloroform (TT), lắc, lớp cloroform có màu nâu vàng.

Phẩm màu

Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong 20 ml nước, thêm 3 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và lọc. Dịch lọc không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu gồm 0,4 ml dung dịch gốc màu đỏ, 2,4 ml dung dịch gốc màu vàng, 0,4 ml dung dịch gốc màu xanh và 16,8 ml nước (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Halogenid hòa tan được

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 80 ml nước, thêm 10 ml dung dịch acid nitric 10 % (TT) và nước vừa đủ 100 ml, lắc đều, lọc. Lấy 40 ml dịch lọc vào ống Nessler, thêm 6 ml dung dịch acid nitric 10 % (TT) và nước vừa đủ 50 ml, thêm 1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT). Lắc

kỹ, để yên 5 min tránh ánh sáng. Dung dịch không được đục hoặc nếu đục thì không được đục hơn dung dịch đục mẫu được chuẩn bị như sau: Lấy 0,25 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ), thêm 6 ml dung dịch acid nitric 10 % (TT) và nước vừa đủ 50 ml, thêm 1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT) và tiến hành như mẫu thử.

Muối thủy ngân tan

Dung dịch thử: Lấy 5 ml dịch lọc thu được ở phần Phẩm màu, thêm 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,040 g thủy ngân (II) clorid (cân chính xác) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Lấy 20 ml dung dịch thu được, thêm 3 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT). Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml nước.

Thêm 1 giọt dung dịch natri sulfid vào dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Dung dịch thử không được có màu đậm hơn dung dịch đối chiếu.

Hợp chất thủy ngân không tan

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 50 ml nước, để yên 24 h, ly tâm và rửa cân với từng lượng nhỏ nước cho đến khi nước rửa không màu. Chuyển cân vào bình nón nút mài, thêm đúng 5 ml dung dịch iot 0,1 N (CĐ), để 1 h, lắc thường xuyên. Vừa lắc vừa thêm từng giọt một 4,3 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) và thêm 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT), màu xanh xuất hiện.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C, 5 h).

Định lượng

Thủy ngân: Cân chính xác khoảng 0,6 g chế phẩm đã tán nhỏ và sấy khô vào bình nón nút mài màu nâu. Hòa tan trong 50 ml nước, thêm 8 ml acid acetic (TT), 20 ml cloroform (TT) và đúng 30,0 ml dung dịch iot 0,1 N (CĐ), đậy nút bình. Để 1 h, lắc mạnh thường xuyên. Chuẩn độ iot thừa bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT). Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch iot 0,1 N (TT) tương đương với 10,03 mg Hg.

Brom: Cân chính xác khoảng 0,5 g chế phẩm đã tán nhỏ và sấy khô vào chén nung bằng sứ, thêm 2 g kali nitrat (TT), 3 g kali carbonat (TT) và 3 g natri carbonat khan (TT), trộn đều. Phủ lên bề mặt hỗn hợp 3 g hỗn hợp đồng lượng kali carbonat (TT) và natri carbonat khan (TT), nung đến khi chảy hết. Để nguội, hòa tan hỗn hợp đã nung chảy trong 80 ml nước ấm, acid hóa bằng acid nitric (TT). Thêm đúng 25,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ). Lắc kỹ và chuẩn độ bạc thừa bằng dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là 2 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT). Song song làm một mẫu trắng.

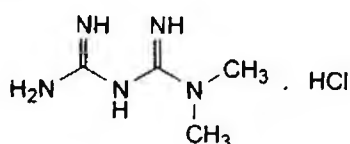
1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 7,99 mg Br.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc sát trùng ngoài da và vết thương.

METFORMIN HYDROCLORID**Metformini hydrochloridum**

$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\text{HCl}$

P.t.l: 165,6

Metformin hydroclorid là 1,1-dimethylbiguanid hydroclorid phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\text{HCl}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể màu trắng, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

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 metformin hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 222 °C đến 226 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - butanol - nước (10 : 40 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg metformin hydroclorid chuẩn trong 5 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được hơn 15 cm. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch natri nitroprusiat 10 %, dung dịch kali fericyanid 10 % và dung dịch natri hydroxyd 10 % (chuẩn bị trước khi sử dụng 20 min).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

D. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 100 ml nước. Thêm vào 2 ml dung dịch này 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và 0,1 ml dung dịch 1-naphтол (TT). Trộn lẫn, để yên trong nước đá 15 min, sau đó thêm vào 0,5 ml dung dịch natri hypobromid (TT) và trộn đều. Màu hồng xuất hiện.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 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).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 17 g amoni dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg cyanoguanidin trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10,0 mg melamin (TT) trong khoảng 90 ml nước, thêm 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là silica gel được liên kết với acid benzensulfonic (10 µm) hoặc cột kích thước (11 cm × 4,7 mm) được nhồi pha tĩnh là silica gel được liên kết với acid benzensulfonic (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic metformin hydroclorid.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic melamin và pic metformin hydroclorid ít nhất là 10.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic cyanoguanidin không được lớn hơn diện tích của pic cyanoguanidin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 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; 100 °C đến 105 °C; 5 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 4 ml *acid formic khan* (TT), thêm 80 ml *acetonitril* (TT). Chuẩn độ ngay lập tức 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 16,56 mg $C_4H_{12}ClN_5$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN METFORMIN

Tabellae Metformini

Là viên nén bao chứa metformin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg metformin hydroclorid với 20 ml *ethanol* (TT). Lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô, sấy cần ở 105 °C trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của metformin hydroclorid.

Tạp chất liên quan (1-cyanoguanidin)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 1,7 % được chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,5 g metformin hydroclorid với pha động và thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg 1-cyanoguanidin trong nước và thêm nước vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là những tiểu phân silica gel xốp, bề mặt được liên kết với acid benzenesulfonic (5 μm) (cột Partisphere 5 μ SCX là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được bằng nửa thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic 1-cyanoguanidin cũng không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % được chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 233 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng metformin hydroclorid đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 806 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 233 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g metformin hydroclorid, lắc với 70 ml nước trong 15 min, thêm nước vừa đủ 100,0 ml và trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc này thành 100,0 ml bằng nước, trộn đều. Tiếp tục pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng có cực đại 232 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng metformin hydroclorid theo A (1 %, 1 cm). Lấy 798 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 232 nm.

Bảo quản

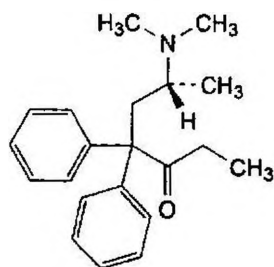
Ở nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

500 mg, 850 mg.

METHADON HYDROCLORID*Methadoni hydrochloridum*

và đồng phân đối quang . HCl

 $C_{21}H_{27}NO.HCl$

P.t.l: 345,9

Methadon hydroclorid là (6*RS*)-6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{27}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của methadon hydroclorid.

B. Điểm chảy: Từ 233 °C đến 236 °C (Phụ lục 6.7).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

D. Pha loãng 1 ml dung dịch S (xem cách pha ở dưới) thành 5 ml với nước và thêm 1 ml dung dịch amoniac loãng (TT). Lắc đều, để yên trong 5 min và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng 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

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 25 ml với nước không có carbon dioxyl (TT). Thêm vào 10 ml dung dịch thu được 0,2 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ), dung dịch phải có màu vàng. Thêm 0,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ), dung dịch phải chuyển sang màu đỏ.

Góc quay cực

Từ -0,05° đến +0,05° (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S, dùng ống đo dài 2 dm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg imipramin hydroclorid chuẩn và 5 mg cyclobenzaprin hydroclorid chuẩn trong 100 ml methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký: Cột mao quản bằng silica nung chảy, dài 50 m, đường kính trong 0,32 mm, phủ pha tĩnh poly(dimethyl) (diphenyl)siloxan (TT) (phim dày 1,05 μm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng là 1 : 100.

Liner buồng tiêm: Được nhồi bông thủy tinh trơ để làm sạch đầu kim tiêm.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 4	150 → 250
	4 - 35	250
Buồng tiêm		200
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian tiến hành sắc ký gấp 1,5 lần thời gian lưu của methadon.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (2).

Thời gian lưu tương đối của các pic so với methadon (thời gian lưu khoảng 25 min) như sau: Tạp chất E khoảng 0,44; tạp chất C khoảng 0,81; tạp chất B khoảng 0,89; tạp chất D khoảng 0,98; tạp chất A khoảng 1,14; imipramin khoảng 1,19 và cyclobenzaprin khoảng 1,24.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của imipramin và pic của cyclobenzaprin không được nhỏ hơn 3,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Các tạp chất A, B, C, D, E: Diện tích của mỗi pic tạp chất A, B, C, D và E không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Các tạp chất khác: Mỗi tạp bất kỳ khác không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng tất cả các tạp chất: Tổng diện tích của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-4-imino-*N,N*,2-trimethyl-3,3-diphenylhexan-1-amin (isomethadon ketimin).

Tạp chất B: (4*RS*)-4-(dimethylamino)-2,2-diphenylpentanenitril (didiavallo).

Tạp chất C: (3*RS*)-4-(dimethylamino)-3-methyl-2,2-diphenylbutanenitril (isodidiavallo).

Tạp chất D: (5*RS*)-6-(dimethylamino)-5-methyl-4,4-diphenylhexan-3-on (isomethadon).

Tạp chất E: Diphenylacetoneitril.

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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 *N* (CĐ) và 50 ml ethanol khan (TT). Tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 *N* (CĐ). Đọc thế tích giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 *N* (CĐ) tương đương với 34,59 mg C₂₁H₂₅ClNO.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau chủ vận opioid.

Chế phẩm

Dung dịch uống.

DUNG DỊCH METHADON HYDROCLORID ĐẶC***Solutio Methadoni hydrochloridi Concentrata peroralum***

Là dung dịch thuốc uống chứa methadon hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng methadon hydroclorid, C₂₁H₂₇NO.HCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - acid acetic băng - nước (5 : 3 : 2).

Dung dịch thử: Lắc một lượng dung dịch chế phẩm tương đương với khoảng 5 mg methadon hydroclorid với 5 ml dung dịch natri carbonat 10,6 %. Chiết bằng 5 ml cloroform (TT), sử dụng dịch chiết cloroform.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch methadon hydroclorid chuẩn 1 mg/ml pha trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở 254 nm. Sau đó phun dung dịch thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT), quan sát dưới ánh sáng thường. Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho vết tương ứng về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu khi quan sát bằng cả hai cách.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng A của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 1,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,033 *M* - acetonitril (60 : 40), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), lọc, lắc siêu âm để đuổi khí. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch thử: Chuyển chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg methadon hydroclorid vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng pha động đến vừa đủ, lắc đều. Hút chính xác 10,0 ml này vào bình định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động đến vừa đủ, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác và hòa tan một lượng chất chuẩn methadon hydroclorid trong pha động để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 0,4 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C6-Phenyl (5 µm) (Cột Gemini - Phenomenex C6-Phenyl 110A là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng không quá 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic methadon hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng methadon hydroclorid, C₂₁H₂₇NO.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₁H₂₇NO.HCl của methadon hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

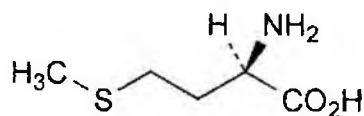
Thuốc chủ vận opioid, giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

10 mg/ml.

Nhãn

Cần ghi rõ dung dịch phải pha loãng trước khi dùng.

DL-METHIONIN**DL-Methioninum**

và đồng phân đối quang

 $C_5H_{11}NO_2S$

P.t.l: 149,2

DL-Methionin là acid (2*RS*)-2-amino-4-(methylsulfanyl) butanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_5H_{11}NO_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay vảy trắng. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch acid và hydroxyd kiềm loãng.

Chảy ở khoảng 270 °C (Phụ lục 6.7, phương pháp 3).

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của DL-methionin chuẩn, sấy ở 105 °C trước khi thử.

B. Trong phần Tập chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Dung dịch thu được phải có góc quay cực từ -0,05° đến +0,05° (Phụ lục 6.4).

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm và 0,1 g glycine (TT) trong 4,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT). Thêm 1 ml dung dịch natri nitroprusiat 2,5 %. Đun nóng tới 40 °C trong 10 min. Để nguội, thêm 2 ml hỗn hợp acid phosphoric - acid hydrochloric (1 : 9), xuất hiện màu đỏ đậm.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (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).

pH

pH của dung dịch S phải từ 5,4 đến 6,1 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 50 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,02 g DL-methionin chuẩn trong nước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml với nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 10 cm, lấy bản mỏng ra. Để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT). Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), ngoài vết chính, không được có vết nào đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Clorid

Không được quá 0,02 %.

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 35 ml nước. Thêm 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và 10 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT). Để yên tránh ánh sáng 5 min. Dung dịch này không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị cùng lúc và cùng điều kiện với hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT) và 25 ml nước. Quan sát trên nền đen.

Sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20,0 ml nước, đun nóng tới 60 °C. Làm lạnh xuống 10 °C, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc đem thử.

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 4. Dùng 2 ml dung dịch chì 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; 100 °C đến 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 0,140 g chế phẩm trong 3 ml acid formic khan (TT), thêm 30 ml acid acetic khan (TT). Ngay sau khi hòa tan, 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 14,92 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giải độc paracetamol.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN METHIONIN

Tabellae Methionini

Là viên nén chứa DL-methionin.

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 methionin, $C_5H_{11}NO_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg DL-methionin, thêm 50 ml nước. Lắc kỹ để hòa tan. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg DL-methionin đối chiếu trong nước vừa đủ 50 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch ninhydrin 1 % trong ethanol. Sấy bản mỏng ở 110 °C đến khi xuất hiện vết. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g DL-methionin và 0,1 g glycin trong 4,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri nitroprusiat 2,5 % (TT) mới pha rồi đun ở 40 °C trong 10 min. Làm lạnh bằng nước đá rồi thêm 2 ml hỗn hợp acid phosphoric - acid hydrocloric (1 : 9), lắc, hỗn hợp chuyển thành màu đỏ thẫm.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g DL-methionin cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 75 ml nước, lắc, để yên 30 min, thỉnh thoảng lắc nhẹ, thêm

nước tới định mức. Lọc qua giấy lọc khô và hứng dịch lọc vào bình khô. Bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 25 ml dịch lọc cho vào bình nón nút mài và thêm 1,25 g dikali hydrophosphat (TT), 0,5 g kali dihydrophosphat (TT), 1 g kali iodid (TT) và lắc cho tan hoàn toàn. Thêm chính xác 25 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ), đậy nút bình, lắc mạnh và để yên 30 min tránh ánh sáng. Chuẩn độ iod thừa bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là dung dịch hồ tinh bột (TT). Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ) tương đương với 7,461 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giải độc paracetamol.

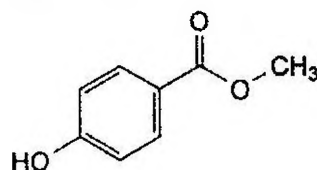
Hàm lượng thường dùng

250 mg.

METHYL PARAHYDROXYBENZOAT

Methylis parahydroxybenzoas

Methylparaben, Nipagin M



$C_8H_8O_3$

P.t.l: 152,1

Methyl parahydroxybenzoat là methyl 4-hydroxybenzoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_8O_3$.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong methanol.

Định tính

Chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F₂₅₄ dùng cho sắc ký lớp mỏng.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - methanol (1 : 30 : 70).

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

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *aceton* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn trong *aceton* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg ethyl parahydroxybenzoat chuẩn trong 1 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 10 ml bằng *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

C. Điểm chảy từ 125 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 3 ml *ethanol* 96 % (TT), 5 ml nước không có carbon dioxide (TT) và 0,1 ml dung dịch lục bromocresol (TT₁). Dung dịch này phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % - methanol (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg acid 4-hydroxybenzoic (TT) (tạp chất A) và 5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn trong 2,5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của methyl parahydroxybenzoat.

Thời gian lưu tương đối so với methyl parahydroxybenzoat (thời gian lưu khoảng 2,3 min): Tạp chất A khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của methyl parahydroxybenzoat ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 1,4.

Tạp chất A: 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 (3) (0,5 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-hydroxybenzoic.

Tạp chất B: Ethyl 4-hydroxybenzoat (ethyl parahydroxybenzoat).

Tạp chất C: Propyl 4-hydroxybenzoat (propyl parahydroxybenzoat).

Tạp chất D: Butyl 4-hydroxybenzoat (butyl parahydroxybenzoat).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2).

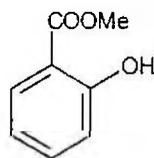
Tính hàm lượng của C₈H₈O₃ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của C₈H₈O₃ trong methyl parahydroxybenzoat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất bảo quản kháng khuẩn.

METHYL SALICYLAT*Methylis salicylas* $C_8H_8O_3$

Pt.l: 152,1

Methyl salicylat là methyl 2-hydroxybenzoat, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % (kl/kl) $C_8H_8O_3$.

Tính chất

Chất lỏng không màu hay màu vàng nhạt.

Rất khó tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol 96 %, dầu béo và tinh dầu.

Định tính

A. Đun nóng 0,25 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* trên cách thủy trong 5 min. Thêm 3 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*. Tủa tinh thể được tạo thành. Lọc, rửa tủa bằng nước rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Tủa này phải có điểm chảy từ 156 °C đến 161 °C (Phụ lục 6.7).

B. Thêm 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* vào 10 ml *dung dịch bão hòa* chế phẩm, *dung dịch* sẽ hiện màu tím.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Thêm 10 ml *ethanol 96 % (TT)* vào 2 ml chế phẩm, *dung dịch* thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn *dung dịch* màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,2 ml *dung dịch lục bromocresol (TT)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)* đã được trung hòa trước đến màu xanh lam bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* dùng để giữ màu xanh lam không được quá 0,4 ml.

Chỉ số khúc xạ

Phải từ 1,535 đến 1,538 (Phụ lục 6.1).

Tỷ trọng tương đối

Phải từ 1,180 đến 1,186 (Phụ lục 6.5).

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *ethanol 96 % (TT)*. Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Thêm 50,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* vào *dung dịch* đã trung hòa, đun nóng dưới sinh hàn hồi lưu trên cách thủy trong 30 min. Để nguội, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*. Tính lượng *dung dịch*

natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đã dùng để xà phòng hóa. Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 15,21 mg $C_8H_8O_3$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau dùng ngoài.

METHYLCELLULOSE*Methylcellulosum*

Methylcellulose là cellulose được O-methyl hóa một phần, phải chứa từ 26,0 % đến 33,0 % nhóm methoxy (-OCH₃), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Hạt hay bột màu trắng, trắng ngà hay trắng xám. Dễ hút ẩm sau khi sấy khô. Tan trong nước lạnh tạo *dung dịch* keo, thực tế không tan trong nước nóng, aceton, ethanol và toluen.

Định tính

A. Lấy 100 ml nước vào cốc thủy tinh, rắc đều 1,0 g chế phẩm lên mặt nước, vỗ nhẹ vào miệng cốc nếu cần thiết để tạo được lớp đồng nhất trên bề mặt. Để yên 1 min đến 2 min, một lớp bột kết dính tạo thành trên bề mặt.

B. Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước sôi, khuấy hỗn hợp bằng khuấy từ với que khuấy dài 25 mm, huyền phù tạo thành và các tiểu phân không hòa tan được. Để lạnh huyền phù đến 5 °C và khuấy bằng khuấy từ, *dung dịch* trong hay hơi đục tạo thành với độ sánh tùy thuộc vào độ nhớt.

C. Lấy 0,1 ml *dung dịch* thu được ở phép thử B, thêm 9 ml *dung dịch acid sulfuric 90 % (tt/tt)*, lắc đều, đun nóng trên cách thủy đúng 3 min, lập tức làm lạnh trong nước đá, thêm cẩn thận 0,6 ml *dung dịch ninhydrin 2 % (TT)*, lắc đều và để yên ở 25 °C, màu đỏ tạo thành và không được chuyển sang màu đỏ tía trong vòng 100 min.

D. Lấy 2 ml đến 3 ml *dung dịch* thu được ở phép thử B trải lên phiến kính thủy tinh thành lớp mỏng và để nước bay hơi, lớp phim trong tạo thành trên phiến kính.

E. Thêm chính xác 50 ml *dung dịch* thu được ở phép thử B vào 50,0 ml nước đựng trong cốc thủy tinh. Nhúng nhiệt kế vào *dung dịch*. Đặt cốc lên tấm đốt, khuấy *dung dịch* bằng khuấy từ và bắt đầu đun nóng, nâng nhiệt độ với tốc độ từ 2 °C đến 5 °C trong 1 min. Ghi lại nhiệt độ tại thời điểm độ đục của *dung dịch* bắt đầu tăng lên và coi đó là nhiệt độ tạo tủa. Nhiệt độ tạo tủa phải lớn hơn 50 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Vừa khuấy vừa cho một lượng tương đương 1,0 g chế phẩm đã làm khô vào 50 ml nước không có

carbon dioxyd (TT) đã được đun nóng đến 90 °C. Để nguội, thêm nước không có carbon dioxyd (TT) đến 100 g và khuấy đến khi chế phẩm hòa tan hoàn toàn. Để ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C trong 1 h trước khi thử.

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch được chuẩn bị ở phép thử Độ nhớt biểu kiến phải từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2). Đọc kết quả sau khi nhúng điện cực vào dung dịch 5 min ± 0,5 min.

Độ nhớt biểu kiến

80 % đến 120 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn nhỏ hơn 600 mPa·s và 75 % đến 140,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn bằng hoặc lớn hơn 600 mPa·s (Phụ lục 6.3).
Phương pháp 1 (Áp dụng với chế phẩm có độ nhớt nhỏ hơn 600 mPa·s)

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 4,000 g chế phẩm đã làm khô vào bình miệng rộng, thêm nước để được 200,0 g. Đậy bình, lắc cơ học với tốc độ 400 ± 50 r/min trong 10 min đến 20 min đến khi các tiểu phân được phân tán và thấm nước hoàn toàn. Cạo chất bám vào thành bình xuống bằng đũa dẹt nếu cần thiết để bảo đảm không có chế phẩm bám vào thành bình, đặt bình vào nước lạnh dưới 5 °C và tiếp tục khuấy thêm từ 20 min đến 40 min. Hiệu chỉnh khối lượng dung dịch để vẫn được 200,0 g bằng nước lạnh. Ly tâm dung dịch nếu cần để đuổi bọt khí. Dùng đũa dẹt để loại bỏ bọt nếu có. Xác định độ nhớt của dung dịch bằng phương pháp nhớt kế mao quản để thu được độ nhớt động học (ν), xác định tỉ trọng (ρ) của dung dịch và tính độ nhớt động lực (η) bằng công thức $\eta = \rho\nu$.

Phương pháp 2 (Áp dụng với chế phẩm có độ nhớt bằng hoặc lớn hơn 600 mPa·s)

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 10,00 g chế phẩm đã làm khô vào bình miệng rộng, thêm nước để được 500,0 g. Đậy bình, lắc cơ học với tốc độ (400 ± 50) r/min trong 10 min đến 20 min đến khi các tiểu phân được phân tán và thấm nước hoàn toàn. Cạo chất bám vào thành bình xuống bằng đũa dẹt nếu cần thiết để bảo đảm không có chế phẩm bám vào thành bình, đặt bình vào nước lạnh dưới 5 °C và tiếp tục khuấy thêm từ 20 min đến 40 min. Hiệu chỉnh khối lượng dung dịch để vẫn được 500,0 g bằng nước lạnh. Ly tâm dung dịch nếu cần để đuổi bọt khí. Dùng đũa dẹt để loại bỏ bọt nếu có. Xác định độ nhớt của dung dịch ở nhiệt độ (20 ± 0,1) °C bằng phương pháp nhớt kế quay.

Thiết bị: Nhớt kế quay loại trục đơn.

Số rotor, vòng quay và hệ số nhân khi tính: Theo Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1 - Số rotor, vòng quay và hệ số nhân khi tính độ nhớt biểu kiến

Độ nhớt ghi trên nhãn (mPa·s)*	Số rotor	Vòng quay (r/min)	Hệ số nhân khi tính
600 đến nhỏ hơn 1400	3	60	20
1400 đến nhỏ hơn 3500	3	12	100
3500 đến nhỏ hơn 9500	4	60	100
9500 đến nhỏ hơn 99 500	4	6	1000
99 500 hoặc lớn hơn	4	3	2000

*Độ nhớt danh định dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất

Để trục quay 2 min trước khi đo. Để thời gian nghỉ giữa các lần đo là 2 min. Đo 3 lần và lấy giá trị trung bình.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 6.

Dùng 2,0 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 1 h).

Tro sulfat

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Thiết bị:

Lọ phản ứng: Lọ phản ứng chịu áp suất dung tích 5 ml, cao 50 mm, miệng lọ có đường kính ngoài 20 mm và đường kính trong 13 mm, nắp màng cao su butyl chịu áp suất được bao bằng polytetrafluoroethylen và bọc bằng chụp nhôm hoặc hệ đóng khóa bảo đảm độ kín thích hợp.

Buồng đốt: Là khối nhôm hình vuông có lỗ với đường kính 20 mm và sâu 32 mm đặt vừa lọ phản ứng. Để trộn được đều hỗn hợp trong lọ phản ứng dùng khuấy từ được lắp trong buồng đốt hay dùng máy lắc xoay với tốc độ khoảng 100 r/min.

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch octan (TT) 3,0 % trong xylene (TT).

Dung dịch thử: Cân 65,0 mg chế phẩm vào lọ phản ứng, thêm 0,06 g đến 0,10 g acid adipic (TT), 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 2,0 ml acid hydriodic (TT), đậy chặt ngay nắp lọ, cân chính xác khối lượng lọ. Dùng khuấy từ trộn hỗn hợp trong lọ phản ứng liên tục 60 min trong khi đun nóng buồng đốt để nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì ở (130 ± 2) °C. Nếu không có máy lắc xoay hay máy khuấy từ, lắc kỹ bằng tay theo chu kỳ mỗi 5 min trong 30 min đầu của quá trình đun nóng. Để nguội và cân lại khối lượng. Nếu khối lượng giảm ít hơn 0,5 % khối lượng hỗn hợp thì coi như lọ không bị hở. Sử dụng lớp trên.

Dung dịch chuẩn: Cân 0,06 g đến 0,10 g *acid adipic* (TT) vào lọ phản ứng, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 2,0 ml *acid hydriodic* (TT), đậy chặt ngay nắp lọ. Tiêm 45 μ l *methyl iodid* (TT) vào lọ qua septum, cân lại lọ và tính khối lượng của methyl iodid đã tiêm vào. Lắc kỹ và để cho tách lớp. Sử dụng lớp trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột có chiều dài từ 1,8 m đến 3 m, đường kính trong từ 3 mm đến 4 mm, được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí* (TT) tẩm 10 % đến 20 % *poly(dimethyl)(75)(diphenyl)(25) siloxan* (TT) (độ dày phim 125 μ m đến 150 μ m).

Nhiệt độ cột: 100 °C.

Khí mang:

Heli dùng cho sắc ký (detector dẫn nhiệt).

Heli dùng cho sắc ký hay nitrogen dùng cho sắc ký (detector ion hóa ngọn lửa).

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của chuẩn nội khoảng 10 min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa hay dẫn nhiệt.

Thể tích tiêm: 1 μ l đến 2 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị nếu độ phân giải giữa pic của methyl iodid (pic đầu tiên) và octan (pic thứ hai) ít nhất là 2,0.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Hàm lượng phần trăm của nhóm methoxy được tính bằng công thức sau:

$$\frac{Q \times m_1}{Q_1 \times m} \times 21,864$$

Trong đó:

Q là tỷ lệ giữa diện tích pic methyl iodid và diện tích pic octan trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

Q_1 là tỷ lệ giữa diện tích pic methyl iodid và diện tích pic octan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

m là lượng cân của mẫu thử (tính theo chế phẩm đã làm khô) (mg);

m_1 là lượng cân của methyl iodid trong dung dịch chuẩn (mg).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

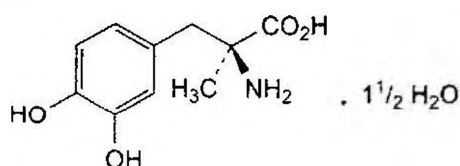
Tá dược.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal giây.

METHYLDOPA

Methyl dopum



$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

P.t.l: 238,2

Methyldopa là acid (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic ngậm 1,5 phân tử nước (L-methyldopa sesquihydrat), phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{13}NO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà hay tinh thể không màu hoặc gần như không màu. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, dễ tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: A, C.

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Hòa tan một lượng tương đương với 2,20 g chế phẩm khan trong *dung dịch nhôm clorid* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Góc quay cực riêng của dung dịch thu được phải từ -28,0° đến -25,0° (Phụ lục 6.4).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M* (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN₆ hoặc N₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 100 ml *nước không có carbon dioxyl* (TT) bằng cách đun nóng. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT). Dung dịch phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng 230 nm đến 350 nm có một hấp thụ cực đại ở bước sóng 280 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) ở 280 nm phải từ 122 đến 137, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan riêng biệt 0,200 g *đồng acetat* (TT) và 0,387 g *N,N-dimethyl-L-phenylalanin* (TT) trong nước; trộn 2 dung dịch thu được và ngay lập tức điều chỉnh đến pH 4,3 bằng *acid acetic* (TT); thêm 50 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước, trộn đều và lọc.

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg methyl dopa racemic chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt hình cầu *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cân bằng cột bằng pha động trong khoảng 2 h. Nếu cần giảm nồng độ của *methanol* (TT) để pic của D-methyl dopa tách hoàn toàn khỏi pic âm xuất hiện khoảng 6 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của L-methyl dopa.

Thời gian lưu tương đối so với L-methyl dopa (thời gian lưu khoảng 14 min): D-methyl dopa khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của D-methyl dopa và pic của L-methyl dopa ít nhất là 5,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

D-methyl dopa (tạp chất D): Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất D: Acid (2R)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic (D-methyl dopa).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - Dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan methyl dopa chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *di-isobutyl octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm) hình cầu có kích thước lỗ xốp 8 nm.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của methyl dopa.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methyl dopa chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với methyl dopa (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất A khoảng 1,9; tạp chất B khoảng 4,3; tạp chất C khoảng 4,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 2,6; nhân diện tích pic của tạp chất C với 1,3.

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %). Các tạp chất khác: 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) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic (3-methoxymethyl dopa).

Tạp chất B: Acid (2S)-2-amino-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic.

Tạp chất C: Acid (2S)-2-amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methylpropanoic.

Kim loại nặng

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

Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6. Dùng 1 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 10,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic băng (TT), đun nóng nếu cần. 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 21,12 mg C₁₀H₁₃NO₄.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN METHYLDOPA**Tabellae Methyldopi**

Là viên nén chứa methyldopa.

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 methyldopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có hấp thụ cực đại ở khoảng 280 nm.

B. Cân một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methyldopa, thêm vài giọt *dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol 96 %*, đun nóng, dần dần xuất hiện màu đỏ tía sẫm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,05 mg methyldopa/ml. Pha dung dịch methyldopa chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 280 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng methyldopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{10}H_{13}NO_4$ của dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng methyldopa so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Dung dịch sắt (II) tartrat: Hòa tan 1 g *sắt (II) sulfat (TT)*, 2 g *natri kali tartrat (TT)* và 100 mg *natri metabisulfít (TT)* trong nước vừa đủ 100 ml. Pha trước khi dùng.

Dung dịch đệm: Hòa tan 50 g *amoní acetat (TT)* trong 1000 ml *ethanol 20 % (TT)*. Điều chỉnh tới pH 8,5 với *dung dịch amoniác 6 M (TT)*.

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 100 mg methyldopa vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, lắc trong 15 min, thêm *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* đến định mức. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch methyldopa chuẩn trong *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.

Cách tiến hành: Lấy 5,0 ml dung dịch thử cho vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *dung dịch sắt (II) tartrat*, pha loãng với dung dịch đệm đến định mức, lắc đều. Tiến hành tương tự với 5,0 ml dung dịch chuẩn. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 520 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là hỗn hợp 5 ml *nước* và 5 ml *dung dịch sắt (II) tartrat*, pha loãng với dung dịch đệm vừa đủ 100,0 ml.

Tính hàm lượng methyldopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, trong viên dựa vào các độ hấp thụ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{10}H_{13}NO_4$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

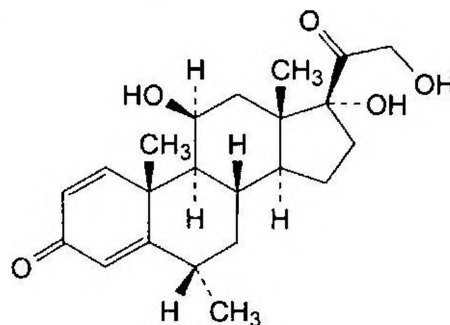
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

125 mg và 250 mg.

METHYLPREDNISOLON**Methylprednisolonum**

$C_{22}H_{30}O_5$

P.t.l: 374,5

Methylprednisolon là 11,17,21-trihydroxy-6 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{30}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, ít tan trong acetone và dicloromethan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của methylprednisolon chuẩn. Nếu hai phổ không phù hợp thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ nhất *aceton* (TT), bốc hơi trên cách thủy đến khô và lấy các căn ghi phổ mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển:

Dung môi I: *Dicloromethan - ether - methanol - nước* (77 : 15 : 8 : 1,2).

Dung môi II: *Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước* (80 : 15 : 5).

Dung môi pha mẫu: Dicloromethan - methanol (9 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg methylprednisolon chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và thêm dung dịch đối chiếu (1) vừa đủ 10 ml.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký lần lượt trong dung môi I, dung môi II cho đến khi mỗi dung môi đi được 15 cm. Sau khi để khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hoặc đến khi hiện vết. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại, vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước (85 : 10 : 5).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng *dicloromethan* (TT).

Dung dịch thử (2): Lấy 0,4 ml dung dịch A vào một ống nghiệm dài 100 mm, đường kính 20 mm có nút mài hoặc có nắp bằng polytetrafluoroethylen. Bốc hơi dung môi bằng cách đun nóng nhẹ dưới một luồng khí nitơ. Thêm 2 ml *dung dịch acid acetic băng 15 % (tt/tt)* và 50 mg *natri bismuthat* (TT). Đậy nắp ống nghiệm và lắc hỗn dịch trong

1 h (tránh ánh sáng). Thêm tiếp 2 ml *dung dịch acid acetic băng 15 % (tt/tt)* và lọc vào một bình gạn dung tích 50 ml, rửa phễu lọc 2 lần, mỗi lần 5 ml *nước*. Lắc dịch lọc với 10 ml *dicloromethan* (TT). Rửa lớp *dicloromethan* với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), sau đó bằng *nước* 2 lần, mỗi lần với 5 ml. Loại nước bằng *natri sulfat khan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg methylprednisolon chuẩn trong *methanol* (TT) và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 5 ml (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng *dicloromethan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Tiến hành như với dung dịch thử (2) nhưng thay 0,4 ml dung dịch A bằng 0,4 ml dung dịch B.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1); 10 μ l dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải phù hợp về vị trí và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) tương ứng. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 15 min. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, vị trí và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) tương ứng. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f cao hơn hẳn giá trị R_f của các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc để hòa tan. Quan sát trong 5 min, xuất hiện màu đỏ đậm. Khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm có huỳnh quang màu đỏ nâu. Đổ dung dịch thu được vào 10 ml *nước* và lắc đều, màu nhạt dần và có huỳnh quang màu vàng chanh dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm.

Góc quay cực riêng

Từ +79,0° đến +86,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dioxan* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Lấy 250 ml *acetonitril* (TT) vào một bình định mức 1000 ml, thêm 700 ml *nước*, trộn đều và để yên đến khi dung dịch cân bằng và thêm *nước* đến vạch, trộn đều.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril - methanol* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2 mg methylprednisolon chuẩn và 2 mg betamethason chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành chạy sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Tiến hành
0	100	0	Đẳng dòng
15	100	0	Bắt đầu gradient tuyến tính
40	0	100	Kết thúc sắc ký, quay về 100 % pha động A
41	100	0	Bắt đầu cân bằng với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng, bắt đầu quá trình chạy sắc ký tiếp theo

Cân bằng cột bằng pha động B ít nhất trong 30 min, sau đó với pha động A trong 5 min. Với các lần chạy sắc ký tiếp theo, cân bằng như mô tả trong bảng từ phút thứ 40 đến phút thứ 46. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu bằng ít nhất 50 % của thang đo.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu của methylprednisolon vào khoảng 11,5 min và của betamethason vào khoảng 12,5 min; phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methylprednisolon và betamethason ít nhất là 1,5; điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A nếu cần.

Tiến hành sắc ký hỗn hợp đồng thể tích acetonitril - methanol là mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Bất kỳ pic nào ngoài pic chính không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

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

Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và thêm ethanol 96 % (TT) thành 100,0 ml. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng ethanol 96 % (TT). Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 243 nm, dùng mẫu trắng là ethanol 96 % (TT).

Tính hàm lượng $C_{22}H_{30}O_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 395 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 243 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN METHYLPREDNISOLON

Tabellae Methylprednisoloni

Là viên nén chứa methylprednisolon.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng methylprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg methylprednisolon, chiết bằng 100 ml chloroform (TT), lọc lấy dịch chiết và bay hơi đến khô. Cẩn thu được làm các phép thử sau:

A. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của methylprednisolon.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển:

Dung môi I: Dicloromethan - ether - methanol - nước (77 : 15 : 8 : 1,2).

Dung môi II: Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước (80 : 15 : 5).

Dung môi hòa mẫu: Dicloromethan - methanol (9 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg cần trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg methylprednisolon chuẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và thêm dung dịch đối chiếu (1) vừa đủ 10 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký lần lượt trong dung môi I, dung môi II, mỗi dung môi chạy 15 cm. Sau khi để khô

bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng từ ngoại (365 nm), về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Dicloromethan - ether - methanol - nước* (77 : 15 : 8 : 1,2).

Dung môi hòa mẫu: *Cloroform - methanol* (9 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg methylprednisolon với 2 ml dung môi hòa mẫu trong 15 min. Ly tâm và lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 50 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 4 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1 mg hydrocortison trong hỗn hợp gồm 0,1 ml dung dịch thử và 0,9 ml *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %) và không có quá một vết như vậy đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết chính gần nhau nhưng tách rời nhau.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 256 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng methylprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, đã hòa tan theo A

(1 %, 1 cm). Lấy 400 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 256 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng methylprednisolon so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methylprednisolon, lắc với 10 ml nước và chiết bằng *cloroform (TT)* với các lượng 100 ml, 50 ml, 50 ml, 40 ml. Rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml nước. Gộp các dịch chiết, lọc và pha loãng thành 250 ml bằng *cloroform (TT)*. Hút chính xác 25 ml dung dịch thu được và bay hơi đến khô. Hòa tan cân trong *ethanol không có aldehyd (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 390 µg đến 410 µg trong 10 ml. Tiến hành định lượng bằng phương pháp Định lượng các steroid bằng tetrazolium (Phụ lục 10.8).

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

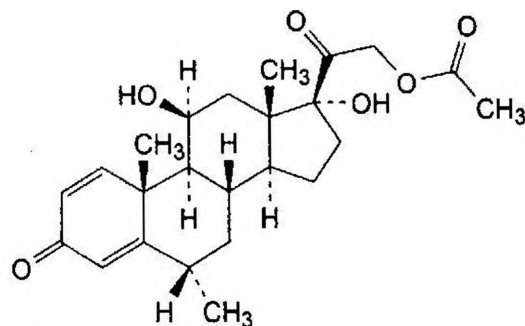
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.

METHYLPREDNISOLON ACETAT

Methylprednisoloni acetat



$C_{24}H_{32}O_6$

Pt.t: 416,5

Methylprednisolon acetat là 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 đến 103,0 % $C_{24}H_{32}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton và ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: C, D, E.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của methylprednisolon acetat chuẩn. Nếu hai phô có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu acetone (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy, lấy các cặn ghi phô lại.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butanol - toluen - ether (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp methanol - methylen clorid (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg methylprednisolon acetat chuẩn trong hỗn hợp gồm methanol - methylen clorid (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon acetat chuẩn và 10 mg methylprednisolon acetat chuẩn trong hỗn hợp methanol - methylen clorid (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và từ ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về màu sắc dưới ánh sáng thường và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại, vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết có thể không tách hoàn toàn khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch A thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch thử (2): Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống thủy tinh dung tích 15 ml, có nút mài hay có nắp polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch kali hydrocarbonat bão hòa trong methanol (TT) và ngay lập tức cho luồng khí nitrogen đi qua dung dịch khoảng 5 min, đậy nắp. Đun nóng trong cách thủy ở nhiệt độ 45 °C, tránh ánh sáng, trong 1 h. Để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg methylprednisolon acetat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml bằng cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch B thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Chuẩn bị giống dung dịch thử (2) nhưng thay 2 ml dung dịch A bằng 2 ml dung dịch B.

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu tương ứng.

Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử phải giống về màu sắc dưới ánh sáng thường và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại, vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu tương ứng. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có R_f thấp hơn hẳn R_f của các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu đỏ đậm xuất hiện. Khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm dung dịch có huỳnh quang nâu đỏ. Đổ dung dịch này vào 10 ml nước và lắc đều, màu bị nhạt đi và có huỳnh quang vàng xanh khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm.

E. 10 mg chế phẩm cho phản ứng định tính của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ + 97° đến + 105°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dioxan (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trong bình định mức 1000 ml, trộn 260 ml tetrahydrofuran (TT) với 700 ml nước, để yên cho cân bằng, thêm nước đến vạch và lắc đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 5 ml tetrahydrofuran (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 4 mg methylprednisolon acetat chuẩn và 4 mg dexamethason acetat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột khoảng 45 min với pha động. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu không dưới 50 % thang đo. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu của pic methylprednisolon acetat khoảng 43 min và của pic dexamethason acetat khoảng 57 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic methylprednisolon acetat và pic dexamethason acetat ít nhất là 6,5. Nếu cần điều chỉnh nồng độ nước trong pha động.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Bỏ qua các pic tương ứng với pic của dung môi và pic có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 243 nm. Tính hàm lượng $C_{24}H_{32}O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 355 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 243 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm

THUỐC TIÊM METHYLPREDNISOLON ACETAT***Injectio Methylprednisoloni acetat***

Là hỗn dịch vô khuẩn của methylprednisolon acetat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm được pha chế vô khuẩn. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng methylprednisolon acetat, $C_{24}H_{32}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Hỗn dịch màu trắng, lắng xuống khi để yên nhưng phân tán dễ dàng khi lắc. Khi kiểm tra dưới kính hiển vi, các tiểu

phân có dạng tinh thể và hiếm có tiểu phân có kích thước lớn hơn 20 μm .

Định tính

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g methylprednisolon acetat thành 5 ml với nước. Ly tâm và bỏ lớp nước phía trên. Rửa cần 5 lần, mỗi lần với 5 ml nước bằng cách phân tán cần trong nước, ly tâm và bỏ dịch rửa. Cần thu được, sau khi sấy ở 105 °C trong 3 h, làm các phép thử sau:

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ đối chiếu của methylprednisolon acetat.

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

Bản mỏng: *Kieselguhr* G. Thấm bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng vào trong một bình sắc ký có chứa một lớp mỏng hỗn hợp dung môi *aceton* - *formamid* (9 : 1), để dung môi thấm lên hết bản mỏng, lấy bản mỏng ra để bay hơi dung môi và dùng trong vòng 2 h.

Dung môi khai triển: *Cloroform*.

Dung môi hòa mẫu: *Cloroform* - *methanol* (9 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg cần trong 10 ml dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch methylprednisolon acetat chuẩn 0,25 % trong dung môi hòa mẫu.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên sao cho chiều triển khai sắc ký cùng chiều với chiều thấm bản mỏng. Sau khi lấy bản mỏng ra, để bay hơi dung môi ngoài không khí, sấy ở 120 °C trong 15 min và phun lên bản mỏng còn nóng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội rồi quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) là một vết đơn.

pH

Từ 3,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *n-Clorobutan* - *n-clorobutan* bão hòa nước - *tetrahydrofuran* - *methanol* - *acid acetic* băng (475 : 475 : 70 : 35 : 30).

Dung dịch chuẩn nội: Cân 0,12 g prednison chuẩn vào bình định mức 20 ml, thêm 0,6 ml *acid acetic* băng (TT), trộn đều. Thêm chậm *cloroform* (TT), vừa thêm vừa lắc siêu âm đến khi hòa tan và thêm *cloroform* (TT) đến định mức.

Dung dịch thử: Lắc hỗn dịch chế phẩm cho đồng nhất, hút một lượng tương đương với 40 mg methylprednisolon

acetat vào bình định mức 25 ml. Thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm *cloroform* (TT) đến định mức, lắc 15 min hoặc đến khi lớp nước trong. Hút 4,0 ml lớp *cloroform*, thêm 30 ml *cloroform* (TT) và 0,4 g *natri sulfat khan* (TT), lắc 5 min và dùng dịch trong.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg methylprednisolon acetat chuẩn vào một bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm *cloroform* (TT) vừa đủ đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối là khoảng 1,3 với prednison và 1,0 với methylprednisolon acetat. Độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được giữa các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng methylprednisolon acetat, $C_{24}H_{32}O_6$, có trong chế phẩm dựa vào tỉ số giữa chiều cao (hoặc diện tích) pic methylprednisolon acetat so với chiều cao (hoặc diện tích) pic prednison thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{32}O_6$ trong methylprednisolon acetat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30 °C. Không được để đông lạnh.

Loại thuốc

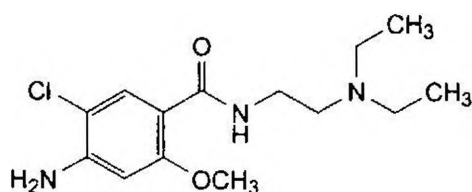
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

METOCLOPRAMID

Metoclopramidum



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$

P.t.l: 299,8

Metoclopramid là 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101 % $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn, đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong dicloromethan, hơi tan đến khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của metoclopramid chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 145 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Tạp chất liên quan, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, trước khi phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd, vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử (1) phải giống về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - dicloromethan (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg metoclopramid chuẩn và 10 mg sulpirid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg N,N-diethyl-ethan-1,2-diamin (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được 12 cm. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm (phép thử định tính C). Phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT). Để khô ngoài không khí. Bất cứ vết phụ nào trên sắc đồ của dung dịch thử (2) đều không được đậm màu hơn vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1) cho hai vết tách rõ ràng.

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 700 ml nước. Thêm 0,2 ml N,N-dimethyloctylamin (TT) và điều chỉnh pH về 4,0 bằng *dung dịch acid phosphoric*

loãng (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml, thêm 250 ml acetonitril (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,2 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất chuẩn A của metoclopramid trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 0,1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của các pic chính bằng ít nhất 50 % chiều cao của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2) độ phân giải giữa hai pic chính ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử.

Ghi sắc đồ của dung dịch thử trong khoảng thời gian bằng 8 lần thời gian lưu của metoclopramid.

Giới hạn: Trên sắc đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất cứ pic phụ nào ngoài pic chính đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Bỏ qua các pic với diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-(acetylamino)-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 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 50 ml acid acetic khan (TT), thêm 5 ml anhydrid acetic (TT). Định lượng 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 29,98 mg C₁₄H₂₂ClN₃O₂.

Bảo quản

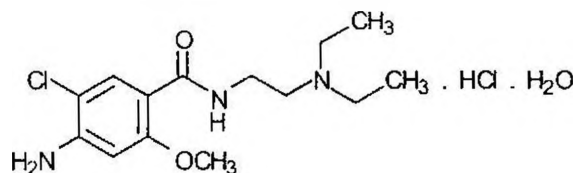
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Phòng và chống nôn.

METOCLOPRAMID HYDROCLORID

Metoclopramidi hydrochloridum



C₁₄H₂₂ClN₃O₂.HCl.H₂O

P.t.l: 354,3

Metoclopramid hydrochlorid là 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid hydrochlorid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₄H₂₂ClN₃O₂.HCl, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 183 °C, kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của metoclopramid hydrochlorid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng viên nén (đĩa halid), dùng kali clorid (TT).

B. pH của dung dịch S (xem mục Độ trong và màu sắc của dung dịch) từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

C. Ở phần Tạp chất liên quan, quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại trước khi phun dung dịch dimethyl aminobenzaldehyd (TT), vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

D. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 2 ml với nước. Dung dịch phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 2 ml nước. Dung dịch phải cho phản ứng định tính của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

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

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel HF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - dicloromethan (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml với methanol (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg *N,N*-diethylethylen-diamin (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phun dung dịch *p*-dimethylaminobenzaldehyd (TT). Để khô bản mỏng ngoài không khí. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) mà không quan sát thấy dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành theo phương pháp 1.

Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 4,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

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 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và 50 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tiêu thụ giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 33,63 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Phòng và chống nôn.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM METOCLOPRAMID

Injectio Metoclopramidi

Là dung dịch vô khuẩn của metoclopramid hydroclorid trong nước để pha tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

B. Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 50 mg metoclopramid, thêm 5 ml nước và 5 ml dung dịch 4-dimethylaminobenzaldehyd 1 % trong acid hydrocloric 1 M xuất hiện màu cam vàng.

pH

Từ 2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 2,5 EU trong 1 mg metoclopramid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,7 g natri acetat (TT) trong 500 ml nước, thêm 500 ml acetonitril (TT), 2 ml dung dịch tetramethylamoni hydroxyd 25 %, điều chỉnh tới pH 6,5 bằng acid acetic băng (TT), lắc đều, lọc.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích thuốc tiêm tương đương với 40 mg metoclopramid vào bình định mức 100 ml, thêm dung dịch acid phosphoric 0,01 M đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung dịch acid phosphoric 0,01 M.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 45 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn vào một bình định mức 100 ml, hòa tan bằng dung dịch acid phosphoric 0,01 M và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch acid phosphoric 0,01 M.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ trong thuốc tiêm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ của metoclopramid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn.

Hàm lượng thường dùng

Ổng 10 mg/2 ml. Hàm lượng tính theo metoclopramid.

VIÊN NÉN METOCLOPRAMID

Tabellae Metoclopramidi

Là viên nén chứa metoclopramid 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 metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 50 mg metoclopramid, thêm 5 ml nước, lắc kỹ, lọc, thêm vào dịch lọc 5 ml dung dịch 4-dimethylaminobenzaldehyd 1 % trong acid hydrocloric 1 M, màu cam vàng tạo thành.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với nước, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch metoclopramid hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ metoclopramid tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 309 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ của metoclopramid hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,7 g natri acetat (TT) trong 500 ml nước, thêm 500 ml acetonitril (TT), 2 ml dung dịch tetramethylamoni hydroxyd 25 %, điều chỉnh tới pH 6,5 bằng acid acetic băng (TT), lắc đều, lọc.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg metoclopramid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch acid phosphoric 0,01 M, lắc siêu âm trong 5 min, để nguội, thêm dung dịch acid phosphoric 0,01 M đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung dịch acid phosphoric 0,01 M.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 45 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn vào một bình định mức 100 ml, hòa tan bằng dung dịch acid phosphoric 0,01 M và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch acid phosphoric 0,01 M.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ của metoclopramid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

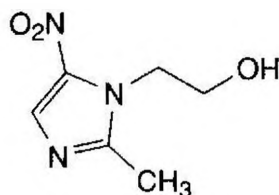
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Phòng và chống nôn.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg. Hàm lượng tính theo metoclopramid.

METRONIDAZOL
Metronidazolium $C_6H_9N_3O_3$

P.t.l: 171,2

Metronidazol là 2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)-ethanol; phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_6H_9N_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Khó tan trong nước, trong acetone, ethanol 96 % và trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Nhiệt độ nóng chảy: 159 °C đến 163 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 350 nm (Phụ lục 4.1) có một cực đại hấp thụ tại 277 nm và một cực tiểu tại 240 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ từ 365 đến 395.

D. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, thêm 10 mg bột kèm (TT), 1 ml nước và 0,25 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Đun nóng trên cách thủy trong 5 min. Để nguội. Dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,05 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất chuẩn A của metronidazol (2-methyl-4-nitroimidazol) trong pha động, thêm 10,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. 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 C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 315 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với metronidazol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic metronidazol và pic tạp chất A ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic metronidazol.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,01 %).

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 3. 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; 100 °C đến 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD).

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 (CD) tương đương với 17,12 mg $C_6H_9N_3O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm truyền.

THUỐC TIÊM TRUYỀN METRONIDAZOL**Infusio Metronidazoli**

Là dung dịch vô khuẩn của metronidazol trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu đến màu vàng nhạt.

Định tính

Lắc một thể tích thuốc tiêm tương ứng 0,1 g metronidazol với 9 g *natri clorid* (TT) trong 5 min, rồi thêm 20 ml *aceton* (TT) và lắc 5 min. Để yên cho tách lớp, lấy lớp dưới đem cách thủy đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của metronidazol chuẩn hoặc phổ hồng ngoại đối chiếu của metronidazol.

pH

4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (30 : 70).

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng thể tích chế phẩm và pha loãng bằng pha động để được dung dịch có nồng độ metronidazol 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,0005 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,00050 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm) (cột Spherisorb ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 315 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic metronidazol.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic 2-methyl-5-nitroimidazol bằng khoảng 50 % thang đo. Đo chiều cao (a) của pic 2-methyl-5-nitroimidazol và chiều cao (b) là phần thấp nhất của đường cong giữa pic 2-methyl-5-nitroimidazol và pic metronidazol. Phép thử chỉ có giá trị khi a lớn hơn 10b. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic 2-methyl-5-nitroimidazol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Nitrit

Dung dịch thử: Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 2,5 mg metronidazol, thêm 40 ml nước, 2 ml dung dịch acid sulfanilic (TT), 2 ml dung dịch acid aminonaphtalensulfonic (TT) và thêm nước đến 50 ml. Để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 h.

Dung dịch đối chiếu: Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml dung dịch nitrit chuẩn 20 phần triệu (TT) rồi tiến hành như phần dung dịch thử.

Dung dịch mẫu trắng: Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml nước và tiến hành như phần dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử ở bước sóng cực đại 524 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn

Pha loãng một thể tích chế phẩm (nếu cần) trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ nội độc tố giới hạn của dung dịch A là 3,5 IU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat sử dụng trong thử nghiệm (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến 100 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 375 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 277 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

Hàm lượng thường dùng

500 mg/100 ml.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL**Tabellae Metronidazoli**

Là viên nén chứa metronidazol.

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 metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 0,3 g metronidazol cho vào một bình nón, thêm 20 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc vài phút, lọc. Tiến hành pha loãng dịch lọc trong dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 20 µg/ml. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 đến 400 nm. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Phổ hấp thụ của dung dịch chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch metronidazol chuẩn.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 278 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch metronidazol chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không được ít hơn 85 % (Q) lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (80 : 20). Có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cho 10 viên thuốc được nghiền thành bột mịn vào một bình định mức có dung tích phù hợp, thêm vào một lượng methanol (TT) để hòa tan, lắc siêu âm khoảng 30 min, pha loãng bằng methanol (TT) vừa đủ để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 mg/ml. Để yên dung dịch cho tá được lắng xuống. Hút 5,0 ml lớp dung dịch trong ở trên cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 metronidazol không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm nhắc lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng, $C_6H_9N_3O_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của metronidazol trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng khuẩn.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ NYSTATIN**Tabellae Metronidazoli et Nystatini**

Là viên nén đặt âm đạo chứa metronidazol và nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng nystatin, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - amoniac đậm đặc - nước (70 : 28 : 2 : 4).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg metronidazol với 10 ml ethanol (TT), lọc và sử dụng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch của metronidazol chuẩn có nồng độ 2 mg/ml trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - toluen - acetone - amoniac đậm đặc (10 : 5 : 1 : 1).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 100 000 IU nystatin với 10 ml methanol (TT), lọc và sử dụng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch nystatin chuẩn có nồng độ 10 000 IU/ml trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 100 mg bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng

Định lượng metronidazol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỉ lệ, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/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. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol trong các lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng metronidazol, C₆H₉N₃O₃, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₆H₉N₃O₃ của metronidazol chuẩn.

Định lượng nystatin

Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình 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 với 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml, thêm dimethylformamid (TT) vừa đủ đến vạch, lắc mạnh trong 1 h. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch làm việc.

Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

Metronidazol 500mg.

Nystatin 100 000 IU.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ SPIRAMYCIN

Tabellae Metronidazoli et Spiramycini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa metronidazol và spiramycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metronidazol, C₆H₉N₃O₃, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng spiramycin, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

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

Bản mỏng: Silicagel GF₂₅₄, hoạt hóa ở 110 °C trong 30 min.

Dung môi khai triển: Ether - methanol - diethylamin (97 : 1 : 2).

Dung dịch đối chiếu metronidazol: Dung dịch metronidazol chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 4 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu spiramycin: Dung dịch spiramycin chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ tương đương nồng độ spiramycin trong dung dịch thử.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên (bỏ lớp bao nếu cần) tương đương với 40 mg metronidazol, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 5 min. Lọc, sử dụng dịch lọc.

Cách tiến hành:

Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi

được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử cho 2 vết chính có vị trí, hình dạng và kích thước tương ứng với các vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu metronidazol và spiramycin.

C. Cân một lượng bột viên (bỏ lớp bao nếu cần) tương đương với 2 000 000 IU spiramycin, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* và 25 ml *nước*, lắc đều, lọc. Điều chỉnh dịch lọc đến pH 8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 50 ml, lắc đều. Lấy 5 ml *dung dịch* này, thêm 2 ml hỗn hợp *nước - acid sulfuric* (1 : 2), xuất hiện màu nâu.

Độ hòa tan metronidazol (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan sau thời gian hòa tan qui định, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ metronidazol trong *dung dịch thử*.

Định lượng metronidazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục định lượng metronidazol.

Từ diện tích các pic thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch thử*, *dung dịch chuẩn* và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn, tính lượng metronidazol trong viên hòa tan so với lượng ghi trên nhãn.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Metronidazol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Nước - methanol* (80 : 20). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Pha *dung dịch* của metronidazol chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (bỏ lớp bao nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 250 mg metronidazol vào bình định mức dung tích 50 ml. Thêm khoảng 35 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch. Trộn đều. Lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với *dung dịch chuẩn*. Trên sắc ký đồ thu được, hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với *dung dịch thử*. Tính hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ *dung dịch thử*, *dung dịch chuẩn* và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn.

Spiramycin

Cân 20 viên (bỏ lớp bao nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 400 000 IU spiramycin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 70 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 15 min để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc hoặc ly tâm lấy dịch trong, thu được *dung dịch thử* gốc spiramycin. Tiến hành thử theo Phụ lục 13.9. Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

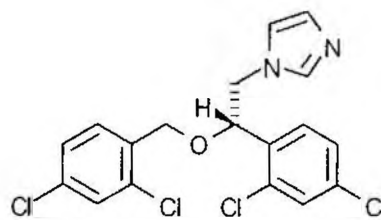
125 mg metronidazol và 750 000 IU spiramycin,

250 mg metronidazol và 750 000 IU spiramycin,

Hoặc 250 mg metronidazol và 1 500 000 IU spiramycin.

MICONAZOL

Miconazolium



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$

P.t.l: 416,1

Miconazol là 1-[(2RS)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Điểm chảy: 83 °C đến 87 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký lớp mỏng.
Dung môi khai triển: Methanol - dioxan - dung dịch amoni acetat (40 : 40 : 20).

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong dung môi khai triển và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg miconazol chuẩn trong dung môi khai triển, pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30 mg miconazol chuẩn và 30 mg econazol nitrat chuẩn trong dung môi khai triển, pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được ít nhất 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ẩm trong 15 min. Để bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Kiểm tra dưới ánh sáng ban ngày, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho hai vết tách ra rõ ràng.

D. Trộn khoảng 30 mg chế phẩm với 300 mg natri carbonat khan (TT) trong chén nung, đốt trên ngọn lửa khoảng 10 min. Để nguội, thêm 5 ml acid nitric loãng (TT), lắc kỹ và lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml nước, dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của phép thử định tính ion clorid (Phụ lục 8.1)

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,0 g amoni acetat (TT) trong hỗn hợp gồm 320 ml methanol (TT), 380 ml nước và 300 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2,5 mg miconazol chuẩn và 2,5 mg econazol nitrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành: Ổn định cột bằng pha động trong khoảng 30 min.

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic chính.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 50 % của thang đo.

Thời gian lưu của econazol nitrat khoảng 10 min, miconazol khoảng 20 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa econazol nitrat và miconazol ít nhất là 10. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Tổng diện tích của các pic phụ này không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua pic của dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; trong chân không; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích acid acetic khan (TT) và 7 thể tích methyl ethyl keton (TT), thêm 0,2 ml dung dịch naphtholbenzein (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) cho đến khi màu của dung dịch chuyển từ màu vàng da cam sang màu xanh lá.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 41,61 mg C₁₈H₁₄Cl₄N₂O.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

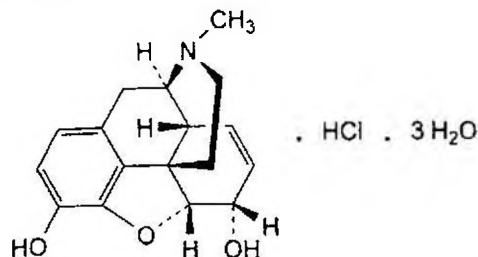
Chống nấm.

Chế phẩm

Kem, gel.

MORPHIN HYDROCLORID

Morphini hydrochloridum



$C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$

P.t.l: 375,8

Morphin hydroclorid là 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-17-methylmorphinan-3,6 α -diol hydroclorid trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{19}NO_3.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hoặc hình kim không màu hoặc khối vuông không màu, lên hoa ngoài không khí khô.

Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

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 morphin hydroclorid trihydrat chuẩn.

B. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng nước. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 285 nm và A (1 %, 1 cm) ở 285 nm khoảng từ 37 đến 43.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 298 nm và A (1 %, 1 cm) ở 298 nm từ 64 đến 72.

C. Thêm 0,5 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT) vào khoảng 1 mg chế phẩm đã được nghiền trong đĩa sứ. Màu đỏ tía sẽ xuất hiện và biến thành màu tím.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng của alcaloid (Phụ lục 8.1).

E. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_6 hoặc VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CD) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CD) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,2 ml.

Góc quay cực riêng

Từ -110° đến -115° , tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri heptansulfonat (TT) 1,01 g/l được điều chỉnh đến pH 2,6 bằng dung dịch acid phosphoric 50 % (tt/tt).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung môi pha loãng: Pha loãng 1 thể tích acid acetic (TT) thành 100 thể tích bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha loãng. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg morphin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, E và F) trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 35 $^\circ$ C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

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	85	15
2 - 35	85 $\rightarrow$ 50	15 $\rightarrow$ 50
35 - 40	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo morphin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với morphin (thời gian lưu khoảng 12,5 min): Tạp chất F khoảng 0,95; tạp chất E khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 1,9. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của

dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic morphin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,25; tạp chất C là 0,4; tạp chất E là 0,5.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 α -ol (codein).

Tạp chất B: 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5 α :4',5' α -diepoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinan-3,3',6 α ,6' α -tetrol (2,2'-bimorphin).

Tạp chất C: 6,7,8,14-tetrahydro-4,5 α -epoxy-6-methoxy-17-methylmorphinan-3-ol (oripavin).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-17-methylmorphinan-3,6 α ,10 α -triol (10S-hydroxymorphin).

Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (morphinon).

Tạp chất F: (17S)-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-17-methylmorphinan-3,6 α -diol 17-oxid (morphin N-oxid).

Nước

Từ 12,5 % đến 15,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) và 30 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 32,18 mg $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, gây nghiện.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM MORPHIN HYDROCLORID

Injectio Morphini hydrochloridi

Là dung dịch vô khuẩn của morphin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. 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 morphin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Bay hơi đến khô một thể tích chế phẩm tương đương với 5 mg morphin hydroclorid trên cách thủy. Hòa tan cân bằng 5 ml nước, thêm một giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), phải xuất hiện ngay màu chàm.

C. Dung dịch chế phẩm phải cho các phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch dioctyl natri sulfosuccinat 0,22 % và natri acetat 0,14 % trong methanol 60 % (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg morphin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml dung dịch dikali hydrophosphat 0,3 M (TT) pha loãng với nước vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan, lọc.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 30 mg morphin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml dung dịch dikali hydrophosphat 0,3 M (TT) pha loãng với nước vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa morphin hydroclorid chuẩn 0,03 % và codein phosphat chuẩn 0,04 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/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 phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic morphin và codein trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ trong morphin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau opioid.

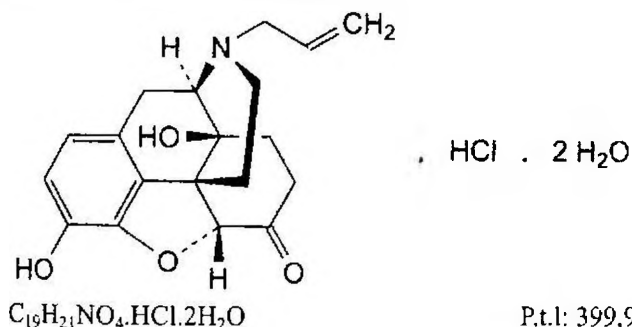
Hàm lượng thường dùng

2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.

NALOXON HYDROCLORID

Naloxoni hydrochloridum

Naloxon hydroclorid dihydrat



Naloxon hydroclorid là 4,5α-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on hydroclorid dihydrat phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.

Đễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methanol - lớp trên của hỗn hợp gồm 60 ml dung dịch amoniac 2 M và 100 ml butanol (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong 0,5 ml nước và pha loãng thành 1 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 8 mg naloxon hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml nước và pha loãng thành 1 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch mới pha kali fericyanid (TT) 0,5 % trong dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (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

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10,0 ml dung dịch S. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ).

Góc quay cực riêng

Từ -181° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất D

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,58 g amoni hydrocarbonat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh pH dung dịch đến 9,0 bằng amoniac (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Acetonitril (TT) - dung dịch A (20 : 80).

Pha động B: Acetonitril (TT) - dung dịch A (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất D chuẩn của naloxon trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 4,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).