

**Độ rã** (Phụ lục 11.6)

Không được quá 30 min.

Môi trường: *Dung dịch acid hydrocloric 2,5 % (TT)*.

Nếu viên không rã, rửa viên bằng cách nhúng nhanh vào nước và cho vào môi trường là *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*, thử thêm 30 min nữa, viên phải rã.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1.000 g, phosphor pentoxyd, 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 3 h).

**Định lượng**

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên đã được loại bỏ lớp vỏ bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid (TT)* và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid (TT)* đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 (Phụ lục 13.9) để thu được các dung dịch thử. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

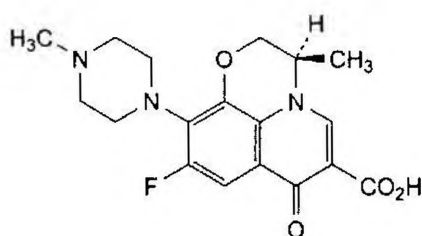
Thuốc chống nấm.

**Hàm lượng thường dùng**

500 000 IU.

**OFLOXACIN**

*Ofloxacinum*



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{20}FN_3O_4$

P.t.l: 361,4

Ofloxacin là acid (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu vàng nhạt hoặc vàng sáng, khó tan trong nước, tan trong acid acetic băng, khó tan đến tan trong methylen clorid, ít tan trong methanol.

**Định tính**

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

**Độ hấp thụ ánh sáng**

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,25.

**Góc quay cực**

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 4) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

**Tạp chất A**

Không được quá 0,2 %.

*Bản mỏng*: *Silica gel GF<sub>254</sub>* (dày 2 µm - 10 µm).

*Dung môi khai triển*: *Acid acetic băng - nước - ethyl acetat* (10 : 10 : 20).

*Hỗn hợp dung môi*: *Methanol - methylen clorid* (10 : 40).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu*: Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. 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 của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

*Ghi chú*:

Tạp chất A: Acid (3*RS*)-9,10-difluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic (FPA).

**Tạp chất liên quan**

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

*Pha động*: Hòa tan 4,0 g *amoni acetat (TT)* và 7,0 g *natri perclorat (TT)* trong 1300 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric (TT)*. Thêm 240 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

*Hỗn hợp dung môi*: *Acetonitril - nước* (10 : 60).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Hòa tan 10 mg tạp chất E chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 10,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch thử và thêm hỗn hợp dung môi thành 50,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

## NANG OFLOXACIN

### Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 294 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của ofloxacin vào khoảng 20 min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

### Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của ofloxacin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với ofloxacin (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,6.

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

### Giới hạn:

Tạp chất B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

### Ghi chú:

Tạp chất B: (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-7-on.

Tạp chất C: Acid (3*RS*)-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (3*RS*)-10-fluoro-3-methyl-9-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.

Tạp chất E: Acid (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-10-(piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.

Tạp chất F: 4-[(3*RS*)-6-carboxy-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-10-yl]-1-methylpiperazin-1-oxyl.

### Kim loại nặng

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

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

## DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM V

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,2 % (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 0,300 g chế phẩm trong 100 ml acid acetic khan (TT). 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 36,14 mg C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

### Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc nhỏ mắt.

## NANG OFLOXACIN

### Capsulae Ofloxacini

Là nang cứng chứa ofloxacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

**Hàm lượng ofloxacin**, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 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 GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 3 mg ofloxacin, hòa tan trong 10 ml hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để khô 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 về vị trí, màu sắc và kích thước.

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 ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 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 một lượng dịch lọc thu được với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 293 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). So sánh với dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  của ofloxacin chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80% (Q) lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , 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:* Hỗn hợp dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng (580 : 400 : 20).

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 30 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) và lắc siêu âm 10 min. Thêm dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) đến định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) đến định mức, lắc đều.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  trong ofloxacin chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg; 200 mg.

**THUỐC NHỎ MẮT OFLOXACIN**

*Collyrium Ofloxacini*

Thuốc nhỏ mắt ofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ofloxacin trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nhỏ mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau:

**Hàm lượng ofloxacin**,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong suốt, không màu.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích chế phẩm bằng hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,3 mg/ml.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài 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 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, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**pH**

Từ 6,0 đến 6,8 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng (580 : 400 : 20).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Pha loãng một thể tích chính xác chế phẩm bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,06 mg/ml.

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  trong ofloxacin chuẩn.

### Bảo quản

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

### Nồng độ thường dùng

0,3 %.

## VIÊN NÉN OFLOXACIN

### Tabellae Ofloxacini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa ofloxacin.

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 ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ ,** 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 GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 3 mg ofloxacin, hòa tan trong 10 ml hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để khô 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 về vị trí, màu sắc và kích thước.

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 ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường:** 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 30 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 một lượng dịch lọc thu được với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 5 μg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 293 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). So sánh với dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  của ofloxacin chuẩn.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80% (Q) lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , 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:** Hỗn hợp dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng (580 : 400 : 20).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có) để xác định khối lượng trung bình và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) và lắc siêu âm 10 min. Thêm dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) đến định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) đến định mức, lắc đều.



**Dung dịch phân giải:** Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  trong ofloxacin chuẩn.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg.

## OMEPRAZOL

*Omeprazolum*



và đồng phân đối quang

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

P.t.l: 345,4

Omeprazol là 5-methoxy-2-[(*RS*)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-sulphonyl]-1*H*-benzimidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

3ột trắng hoặc gần như trắng.

Rất khó tan trong nước, tan trong methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 % và methanol. Tan trong dung dịch kiềm loãng.

### Định tính

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

### Độ trong của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.1).

### Tạp chất F và G

Không được quá 350 phần triệu.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 440 nm không được quá 0,10.

### Tạp chất liên quan

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

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,6 (27 : 73).

**Dung dịch đệm pH 7,6:** Dung dịch dinatri hydrophosphat 0,14 % đã được điều chỉnh pH về 7,6 bằng acid phosphoric.

**Dung dịch thử:** Hòa tan 3 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 1 mg omeprazol chuẩn và 1 mg tạp chất D chuẩn của omeprazol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** 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 đối chiếu (3):** Hòa tan 3 mg omeprazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất E) trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 μl.

**Cách tiến hành:**

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

**Định tính các tạp chất:** Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo omeprazol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với omeprazol (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8. 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 D và pic của omeprazol ít nhất là 3,0; nếu cần, điều chỉnh

pH của dung dịch đậm pH 7,6 hoặc tỷ lệ acetonitril để đạt độ phân giải, pH tăng sẽ tăng độ phân giải.

*Giới hạn:*

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: 5-methoxy-1H-benzimidazol-2-thiol.

Tạp chất B: 2-[(RS)-[(3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazol.

Tạp chất C: 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (ufiprazol).

Tạp chất D: 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol (omeprazol sulfon).

Tạp chất E: 4-methoxy-2-[[[(RS)-(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3,5-dimethylpyridin 1-oxyl.

Tạp chất F: 8-methoxy-1,3-dimethyl-12-thioxopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-a]benzimidazol-2(12H)-on.

Tạp chất G: 9-methoxy-1,3-dimethyl-12-thioxopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-a]benzimidazol-2(12H)-on.

Tạp chất H: 2-[(RS)-[(4-cloro-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazol.

Tạp chất I: 4-methoxy-2-[[[(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)sulfonyl]methyl]-3,5-dimethylpyridin 1-oxyl.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g; trong chân không; 60 °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 hỗn hợp 10 ml nước và 40 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 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 natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 34,54 mg  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

### Loại thuốc

Ức chế proton, điều trị loét dạ dày.

### Chế phẩm

Nang, viên nén tan trong ruột; hỗn dịch.

## NANG TAN TRONG RUỘT OMEPAZOL

### Capsulae Omeprazoli

Là nang cứng chứa các vi hạt được bao tan trong ruột có chứa omeprazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng omeprazol**,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , 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 GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Methylen clorid bão hòa amoniac - methylen clorid - isopropanol (2 : 2 : 1)

*Dung môi pha loãng:* Methylen clorid - methanol (1 : 1).

*Dung dịch thử:* Lấy thuốc trong ít nhất 5 viên nang, nghiền mịn và trộn đều. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 10 mg omeprazol vào bình đựng thích hợp, thêm 2 ml dung môi pha loãng, siêu âm 5 min, và để yên dung dịch này 20 min trước khi chấm sắc ký.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai đến khi dung môi đi được 3/4 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 phải tương ứng 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, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

#### Giai đoạn trong môi trường acid

*Môi trường hòa tan:* 500 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

*Thiết bị:* Kiểu giò quay.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 2 h.

#### Cách tiến hành:

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả trong phần Giai đoạn trong môi trường đệm.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 50 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 50 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức. Hút chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức, lắc đều.

**Dụng dịch thử:** Sau 2 h, lọc dung dịch môi trường qua rây có đường kính lỗ rây không quá 0,2 mm. Lấy các vi hạt trong giỏ quay và vi hạt không qua rây, rửa bằng nước, dùng khoảng 60 ml dung dịch natri tetraborat 0,01 M (TT) để chuyển các vi hạt vào bình định mức 100 ml, siêu âm trong khoảng 20 min cho đến khi các vi hạt vỡ ra, thêm 20 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức, lắc đều. Pha loãng một lượng thích hợp dung dịch này với dung dịch natri tetraborat 0,01 M để được một dung dịch có nồng độ omeprazol khoảng 0,02 mg/ml. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính lượng omeprazol trong mỗi viên hòa tan trong môi trường acid bằng cách lấy lượng omeprazol ghi trên nhãn trừ đi lượng không bị hòa tan tính được từ diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  trong omeprazol chuẩn.

#### **Yêu cầu:**

Mức độ L1: Chế phẩm đạt yêu cầu nếu không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan vượt quá 15 % lượng ghi trên nhãn.  
Mức độ L2: Nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1, tiếp tục thử 6 nang nữa. Giá trị trung bình của 12 nang không được quá 20 % và không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % lượng ghi trên nhãn.

Mức độ L3: Thử tiếp 12 viên nữa nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1 và L2. Giá trị trung bình của 24 nang không vượt quá 20 % và không được có nhiều hơn 2 nang có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % và không có nang nào hòa tan lớn hơn 45 % lượng ghi trên nhãn.

#### **Giai đoạn trong môi trường đệm**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Thực hiện như trong giai đoạn môi trường acid với những viên nang mới trong cùng một lô. Sau 2 h, thêm 400 ml dung dịch dinatri phosphat 0,235 M pH 10,4 vào mỗi cốc. Điều chỉnh đến pH  $6,8 \pm 0,05$  bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Pha các dung dịch đệm:**

**Dung dịch dinatri phosphat 0,235 M pH 10,4:** Hòa tan 33,36 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH  $10,4 \pm 0,1$  bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Dung dịch đệm phosphat pH 6,8:** Thêm 400 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vào 320 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,235 M pH 10,4, điều chỉnh đến pH  $6,8 \pm 0,05$  bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Dung dịch đệm phosphat pH 7,6:** Hòa tan 0,718 g natri dihydrophosphat (TT) và 4,49 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH  $7,6 \pm 0,1$  (nếu cần) bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Pha loãng 250 ml dung dịch này thành 1000 ml bằng nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 7,6 (34 : 66), có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn (1)** (đối với viên nang 10 mg): Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong ethanol (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ 0,01 mg/ml. Thêm ngay 2,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn (2)** (đối với viên nang 20 mg và 40 mg): Tiến hành như dung dịch chuẩn (1), nhưng dung dịch thu được trước khi thêm 2,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M phải có nồng độ 0,02 mg/ml.

**Dung dịch thử (1)** (đối với viên nang 10 mg và 20 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M. Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

**Dung dịch thử (2)** (đối với viên nang 40 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan cho vào ống nghiệm có chứa sẵn 2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M và 5,0 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (12,5 cm  $\times$  4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng số đĩa lý thuyết không dưới 2000 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính lượng omeprazol hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  trong omeprazol chuẩn.

**Yêu cầu:**

Đối với nang hàm lượng 10 mg và 20 mg: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đối với nang hàm lượng 40 mg: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

#### **Tạp sắc ký**

Dùng môi pha loãng, dung dịch A, dung dịch B, dung dịch chuẩn, dung dịch thử, pha động và điều kiện sắc ký: Như mô tả trong mục Định lượng.

Tiêm riêng biệt 10 µL dung dịch chuẩn và thử, ghi lại sắc ký đồ. Tính phần trăm mỗi tạp chất theo công thức:

$$P(\%) = (10C/FA)(r_i/r_s)$$

trong đó:

C: Nồng độ omeprazol trong dung dịch chuẩn (µg/ml);

F: Hệ số đáp ứng tương đối ( $F = 1,6$  đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,33;  $F = 3,1$  đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,64;  $F = 1$  đối với những tạp còn lại);

A: Lượng omeprazol (mg) trong lượng mẫu dùng để pha dung dịch thử, tính được từ kết quả định lượng;

$r_i$ : Diện tích của mỗi pic tạp trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

$r_s$ : Diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

**Yêu cầu:** Mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và tổng tất cả các tạp chất không được quá 2,0 %.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung môi pha loãng:** Hòa tan 7,6 g natri tetraborat (TT) trong 800 ml nước. Thêm 1 g natri edetat (TT), điều chỉnh đến pH 11,0 ± 0,1 bằng dung dịch natri hydroxyd 50 %. Chuyển dung dịch này vào bình định mức 2000 ml, thêm 400 ml ethanol (TT), pha loãng với nước đến định mức.

**Dung dịch A:** Hòa tan 6 g glycin trong 1500 ml nước, điều chỉnh đến pH 9,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 50 % và pha loãng với nước vừa đủ 2000 ml, lọc.

**Dung dịch B:** Acetonitril - metanol (85 : 15).

**Pha động:** Hỗn hợp dung dịch A và dung dịch B theo chương trình dung môi như chỉ dẫn ở phần Điều kiện sắc ký (điều chỉnh nếu cần).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan (bằng cách siêu âm) một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 20 mg omeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml dung môi pha loãng, siêu âm trong 15 min, thêm cùng dung môi đến định mức.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl

Thời gian và pha động có thể thay đổi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 20             | 88 → 40                 | 12 → 60                 |
| 20 - 21            | 40 → 88                 | 60 → 12                 |
| 21 - 25            | 88                      | 12                      |

**Cách tiến hành:** Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng dung dịch chuẩn

có số địa lý thuyết không dưới 20 000, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2 hoặc nhỏ hơn 0,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , dựa vào diện tích pic omeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của omeprazol chuẩn.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

### Hàm lượng thường dùng

20 mg.

### ORESOL

#### *Sales perorales ad rehydratationem*

#### Thuốc bột uống bù dịch

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa glucose hoặc glucose khan, natri clorid, kali clorid và natri citrat hoặc natri hydrocarbonat. Thuốc được hòa tan vào một thể tích nước theo yêu cầu, dùng để uống nhằm phòng ngừa và điều trị chứng mất nước do tiêu chảy, kể cả điều trị duy trì.

Chế phẩm có thể chứa các chất tạo mùi thích hợp và khi cần thiết có thể chứa một lượng tối thiểu tá dược trơn để thu được sản phẩm mong muốn.

**Công thức điều chế:** Công thức điều chế 1 gói chế phẩm để pha trong 1 lít nước như sau:

| Thành phần                | Khối lượng                  |                         |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                           | ORS<br>Hydrocarbonat<br>(B) | ORS<br>Citrat<br>(C)    |
| Natri clorid              | 3,5                         | 3,5                     |
| Kali clorid               | 1,5                         | 1,5                     |
| Natri citrat              | 0                           | 2,9                     |
| Natri hydrocarbonat       | 2,5                         | 0                       |
| Glucose khan              | 20,0                        | 20,0                    |
| (hoặc glucose monohydrat) | 22,0                        | 22,0                    |
| Tổng số khối lượng        | 27,5 g<br>(hoặc 29,5 g)     | 27,9 g<br>(hoặc 29,9 g) |

Glucose monohydrat có thể dùng khi natri hydrocarbonat đóng gói riêng.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

**Hàm lượng kali, K; natri, Na; hydrocarbonat,  $\text{HCO}_3$ ; clorid, Cl và citrat,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ,** phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Hàm lượng glucose khan,  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ , hoặc glucose monohydrat  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,** phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Bột trắng hay hơi ngà, khô rời, không vón cục. Vị mặn hơi ngọt. Khi pha 1 gói thuốc trong 1 lít nước sẽ được dung dịch trong và hầu như không màu.

### Định tính

A. Khi đun nóng chảy chế phẩm, ban đầu có màu vàng sau chuyển màu nâu, phồng lên và cháy với mùi đường cháy. Hòa tan lượng thuốc trong một gói vào 250 ml nước, dung dịch thu được làm các phép thử sau:

B. Phải cho phản ứng của muối natri (Phụ lục 8.1).  
C. Phải cho phản ứng (B) của muối kali (Phụ lục 8.1).  
D. Phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).  
E. Đối với chế phẩm chứa natri citrat, phải cho phản ứng của citrat (Phụ lục 8.1).

G. Đối với chế phẩm chứa natri hydrocarbonat, phải cho phản ứng của hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

H. Đun sôi 1 ml dung dịch với 5 ml thuốc thử Fehling (TT) sẽ xuất hiện tủa đỏ gạch của đồng (I) oxyd.

**pH** (chỉ thử với loại chế phẩm có citrat)

Hòa tan 1,4 g chế phẩm trong 50 ml nước, dung dịch thu được phải có pH từ 7,0 đến 8,8 (Phụ lục 6.2).

### Định lượng

**Định lượng glucose:** Cân chính xác khoảng 8 g chế phẩm, hòa tan trong khoảng 60 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 10 % (TT), thêm nước vừa đủ 100,0 ml. Trộn đều, để yên 30 min. Lọc nếu cần để thu được dung dịch trong. Xác định góc quay cực  $\alpha$  của dung dịch thu được trong ống dài 2 dm ở 25 °C. Tính lượng glucose khan  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  trong mẫu thử (g) bằng cách nhân giá trị góc quay cực  $\alpha$  với 0,9477.

**Định lượng citrat:** Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, hòa tan trong 40 ml acid acetic khan (TT) bằng cách làm nóng nhẹ ở 50 °C, để nguội, chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6) bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là dung dịch 1-naphtol benzein 0,2 % trong acid acetic khan (TT). Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 6,303 mg citrat ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ).

1 g natri citrat tương đương với 0,643 g  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ .

**Định lượng clorid:** Hút 25,0 ml dung dịch A ở phần định lượng natri, thêm khoảng 20 ml nước. Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là dung dịch kali cromat 5 % (TT).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 3,545 mg clorid (Cl).

1 g natri clorid hoặc 1 g kali clorid tương đương với 0,6066 g hoặc 0,4765 g Cl.

**Định lượng hydrocarbonat:** Cân chính xác khoảng 2 g chế phẩm nêu đồng chung, hoặc 0,15 g natri hydrocarbonat nếu đề riêng gói. Hòa tan trong 70 ml nước, định lượng bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là dung dịch da cam methyl (TT).

1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 6,101 mg hydrocarbonat ( $\text{HCO}_3$ ).

1 g natri hydrocarbonat tương đương với 0,7263 g  $\text{HCO}_3$ .

**Định lượng natri:** Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch chuẩn gốc natri 1000  $\mu\text{g/ml}$

Dung dịch kali clorid 4 % : Hòa tan 4 g kali clorid (TT) trong nước trao đổi ion (TT) thành 100 ml.

Chuẩn bị dãy chuẩn natri:

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc natri 1000  $\mu\text{g/ml}$  thành 100 ml bằng nước trao đổi ion (TT) để được dung dịch natri có nồng độ 100  $\mu\text{g/ml}$ .

Tiến hành pha dãy chuẩn natri có các nồng độ 2,0  $\mu\text{g/ml}$ ; 4,0  $\mu\text{g/ml}$ ; 6,0  $\mu\text{g/ml}$  và 8,0  $\mu\text{g/ml}$  theo bảng sau:

| Nồng độ chuẩn natri ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Dung dịch chuẩn natri 100 $\mu\text{g/ml}$ (ml) | Dung dịch kali clorid 4% (ml) | Nước trao đổi ion (TT) vừa đủ (ml) |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 0 (Trắng)                                | 0                                               | 10                            | 100                                |
| 2,0                                      | 2,0                                             | 10                            | 100                                |
| 4,0                                      | 4,0                                             | 10                            | 100                                |
| 6,0                                      | 6,0                                             | 10                            | 100                                |
| 8,0                                      | 8,0                                             | 10                            | 100                                |

**Chuẩn bị dung dịch thử:** Cân chính xác khoảng 10 g chế phẩm vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml nước trao đổi ion (TT), lắc để hòa tan, thêm nước trao đổi ion (TT) đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Pha loãng dung dịch A từng bước bằng nước trao đổi ion (TT) để thu được dung dịch thử natri có nồng độ khoảng 4  $\mu\text{g/ml}$ , thêm dung dịch kali clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

**Tiến hành:** Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri 589,0 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ natri và tính toán nồng độ natri trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

**Định lượng kali:** Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch natri clorid 4 % : Hòa tan 4 g natri clorid (TT) trong nước trao đổi ion (TT) thành 100 ml.

Dung dịch chuẩn gốc kali 1000  $\mu\text{g/ml}$ .

Chuẩn bị dãy chuẩn kali:

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc kali 1000  $\mu\text{g/ml}$  thành 100 ml bằng nước trao đổi ion (TT) để được dung dịch kali có nồng độ 100  $\mu\text{g/ml}$ .

Tiến hành pha dãy chuẩn kali có các nồng độ 1,0 µg/ml; 2,0 µg/ml; 3,0 µg/ml và 4,0 µg/ml theo bảng sau:

| Nồng độ<br>chuẩn kali<br>(µg/ml) | Dung dịch<br>chuẩn kali 100<br>µg/ml (ml) | Dung dịch<br>natri clorid<br>4% (ml) | Nước<br>cắt vừa<br>đủ (ml) |
|----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 0 (Trắng)                        | 0                                         | 10                                   | 100                        |
| 1,0                              | 1,0                                       | 10                                   | 100                        |
| 2,0                              | 2,0                                       | 10                                   | 100                        |
| 3,0                              | 3,0                                       | 10                                   | 100                        |
| 4,0                              | 4,0                                       | 10                                   | 100                        |

**Chuẩn bị dung dịch thử:** Pha loãng dung dịch A trong phần định lượng natri từng bước bằng nước trao đổi ion (TT) để thu được dung dịch thử kali có nồng độ khoảng 2 µg/ml, thêm dung dịch natri clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

**Tiến hành:** Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng kali, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của kali 776,5 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ kali và tính toán nồng độ kali trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

### Bảo quản

Chế phẩm đóng gói trong bao kín tránh ẩm, tốt nhất là trong bao giấy nhôm. Nên đóng gói thành liều đơn hoặc liều dùng trong một ngày.

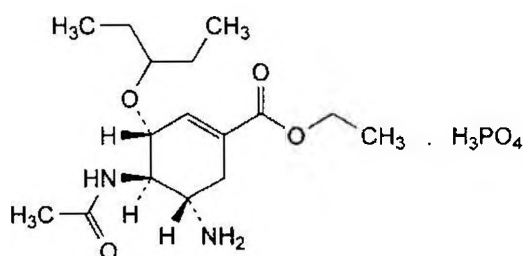
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

### Loại thuốc

Bù nước và điện giải.

## OSELTAMIVIR PHOSPHAT

### Oseltamiviri phosphas



$C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

P.t.t: 410,4

Oseltamivirphosphat là ethyl (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-1-carboxylat phosphat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 %  $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$  tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

### Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn.

Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm khác với mẫu chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong methanol (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

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

C. Hòa tan 200 mg chế phẩm trong 10 ml nước. Dung dịch phải cho phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

### Góc quay cực riêng

Từ -30,7° đến -32,6°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi, đo ở 25 °C.

### Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) kết nối với detector phổ khối (Phụ lục 4.5).

**Pha động:** Dung dịch amoni acetat 0,154 % trong nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT) - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 2,5 mg tạp chất B chuẩn của oseltamivir trong 5,0 ml ethanol khan (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 50,0 mg oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (5 cm × 3,0 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

**Detector phổ khối:** Đặt các thông số để đạt được yêu cầu của độ thích hợp hệ thống. Ví dụ:

Ion hóa: ESI dương;

Phát hiện m/z: 356,2;

Thời gian lưu trữ: 580 ms;

Gain EMV: 1;

Điện thế phân mảnh ion: 120 V;

Nhiệt độ khí: 350 °C;

Tốc độ dòng khí làm khô: 13 L/min;

Áp suất đầu phun: 345 kPa;

Điện thế mao quản (Vcap): 3 kV.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.



Tỉ lệ chia dòng sau cột: Dùng tỉ lệ chia dòng thích hợp với detector khối phổ (ví dụ 1 : 3).

Thời gian chạy: 3 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic oseltamivir phosphat thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) từ 6 lần tiêm lại không được lớn hơn 15 %.

Giới hạn:

Diện tích pic tạp chất B trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (100 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất B: Ethyl (1R,2R,3S,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-2-azido-3(1-ethylpropoxy) cyclohexan carboxylat.

### Tạp chất H

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Thuốc thử tạo dẫn xuất silyl: Trộn đều 1,0 ml cloro trimethylsilan (TT), 2,0 ml hexamethyldisilazan (TT) và 10,0 ml pyridin khan (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác 15,0 mg chế phẩm vào lọ 2 ml và thêm 1,0 ml thuốc thử tạo dẫn xuất silyl. Đóng nút lọ, lắc đều và đun nóng ở 60 °C trong 20 min. Ly tâm và loại bỏ tủa.

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác 15,0 mg tạp chất H chuẩn của oseltamivir vào lọ 2 ml và thêm 1,0 ml pyridin khan (TT). Đóng nút lọ và lắc đều, thu được dung dịch A. Lưu ý, tạp chất H dễ hút ẩm. Cân chính xác 15,0 mg chế phẩm vào lọ 2 ml khác và thêm 1,0 ml thuốc thử tạo dẫn xuất silyl. Đóng nút lọ, lắc đều và đun nóng ở 60 °C trong 20 min. Ly tâm và loại bỏ tủa thu được dung dịch B. Lấy 10,0 µl dung dịch A và 10,0 µl dung dịch B vào bình định mức 10 ml, thêm pyridin khan (TT) đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản kích thước (30 m × 0,32 mm) làm bằng silica nung chảy được phủ pha tinh poly(dimethyl)siloxan dùng cho sắc ký khí (TT) (lớp phim dày 0,25 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 50.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ:

|            | Thời gian<br>(min) | Nhiệt độ<br>(°C) |
|------------|--------------------|------------------|
| Cột        | 0 - 2              | 180              |
|            | 2 - 11             | 180 → 250        |
|            | 11 - 21            | 250              |
| Buồng tiêm |                    | 260              |
| Detector   |                    | 260              |

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với oseltamivir phosphat (thời gian lưu khoảng 10 min): tạp chất H khoảng 0,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất H trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 5 %.

Giới hạn:

Diện tích pic tạp chất H thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,15 %).

Ghi chú:

Tạp chất H: Tributylphosphan oxyd.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 980 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Pha động: Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - methanol (TT<sub>2</sub>) - dung dịch A (135 : 245 : 620).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - methanol (TT<sub>2</sub>) - nước dùng cho sắc ký (135 : 245 : 620).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của oseltamivir và 5 mg tạp chất C chuẩn của oseltamivir trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 207 nm.

Thể tích tiêm: 15 µl.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với oseltamivir phosphat (thời gian lưu khoảng 17 min): tạp chất A khoảng 0,16; tạp chất C khoảng 0,17.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của tạp chất C ít nhất là 1,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3R,4R,5S)-5-acetamido-4-amino-3-(1-ethylpropoxy) cyclohex-1-en-1-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy) cyclohex-1-en-1-carboxylic.

### Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký được mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng phần trăm của oseltamivir phosphat,  $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích oseltamivir phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của  $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$  trong oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Điều trị cúm.

### Chế phẩm

Nang.

## NANG OSELTAMIVIR

### Capsulea Oseltamiviri

Là nang cứng chứa oseltamivir phosphat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" mục (1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng oseltamivir**,  $C_{16}H_{28}N_2O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bàn mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Methanol - ethyl acetat - toluen - amoniac (8 : 6 : 4 : 2).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 15 mg oseltamivir với 10 ml methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan khoảng 20 mg oseltamivir phosphat chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Soi bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử phải có cùng vị trí, hình dạng và kích thước với vết của dung dịch đối chiếu.

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 oseltamivir 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 acid hydrochloric 0,1 M (TT)

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng oseltamivir  $C_{16}H_{28}N_2O_4$ , hòa tan từ mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch oseltamivir phosphat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) hàm lượng oseltamivir,  $C_{16}H_{28}N_2O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chuẩn ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Dung dịch thử ở phần Định lượng.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, nếu xuất hiện các pic tạp chất thì tỷ lệ phần trăm của mỗi tạp chất được tính theo công thức sau:

$$\frac{A_i \times m_c \times 2 \times a \times M \times 312,4}{A_c \times m_i \times L \times 410,4} \times \frac{1}{F} \times 100$$

Trong đó:

$A_c$ : Diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu;

$A_i$ : Diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

$m_c$ : Lượng cân oseltamivir phosphat chuẩn ở phần Định lượng (mg);

$m_i$ : Lượng cân của mẫu thử ở phần Định lượng (mg);

$a$ : Hàm lượng của oseltamivir phosphat chuẩn (%);

$M$ : Khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang (mg);

$L$ : Lượng oseltamivir ghi trên nhãn (mg).

312,4; 410,4: Phân tử lượng của oseltamivir và oseltamivir phosphat.

$F$ : Hệ số đáp ứng tương đối (trong Bảng 1).

**Bảng 1: Thời gian lưu, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn của các tạp chất**

|                            | Thời gian lưu tương đối | Hệ số đáp ứng tương đối <i>F</i> | Giới hạn tối đa cho phép (%) |
|----------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Tạp chất A <sup>a</sup>    | 0,18                    | 1,4                              | 2,0                          |
| Tạp chất B <sup>b</sup>    | 0,49                    | 2,7                              | 0,3                          |
| Oseltamivir                | 1,00                    | 1,0                              | -                            |
| Tạp chất C <sup>c</sup>    | 1,45                    | 0,9                              | 0,5                          |
| Tạp đơn chưa xác định      |                         | 1,0                              | 0,2                          |
| Tổng tạp đơn chưa xác định |                         | 1,0                              | 0,5                          |
| Tổng tạp chất              |                         | 1,0                              | 3,0                          |

<sup>a</sup>: (3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-Acetylamino-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexen-1-carboxylic acid.

<sup>b</sup>: 4-Acetylamino-3-hydroxybenzoic acid ethyl ester.

<sup>c</sup>: ((3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-Amino-5-acetylamino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexen-1-carboxylic acid ethyl ester.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 980 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT). Thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (135 : 245 : 620).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - methanol - acid phosphoric 0,01 N (135 : 245 : 620).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng oseltamivir phosphat chuẩn tương ứng với 50 mg oseltamivir, hòa tan bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg oseltamivir vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 40 ml hỗn hợp dung môi và lắc siêu âm 20 min. Để nguội và thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều, ly tâm ở tốc độ 3000 r/min trong 5 min lấy dịch trong.

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 207 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Thể tích tiêm: 15 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic oseltamivir không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng oseltamivir, C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng oseltamivir C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> có trong oseltamivir phosphat chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

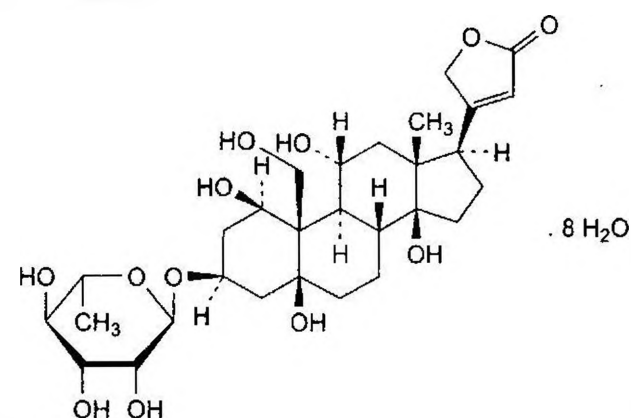
Kháng virus cúm A.

### Hàm lượng thường dùng

45 mg, 75 mg và 150 mg.

### OUABAIN

*Quabainum*



C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>12</sub>·8H<sub>2</sub>O

P.t.t: 729,0

Ouabain là 3β-[(6-deoxy-α-L-mannopyranosyl) oxy]-1β, 5, 11α, 14, 19-pentahydroxy- 5β, 14β-card-20(22)-enolid ngậm 8 phân tử nước, phải chứa từ 96,0 % đến 104,0 % C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>12</sub>, tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu.

Hơi tan trong nước và ethanol, thực tế không tan trong ethyl acetat.

### Định tính

A. Trong mục Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

B. Hòa tan 2 mg đến 3 mg chế phẩm trong 2 ml acid sulfuric (TT), màu hồng xuất hiện và nhanh chóng chuyển sang màu đỏ. Dung dịch cho huỳnh quang màu xanh lục dưới ánh sáng từ ngoại.

C. Hòa tan khoảng 1 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch dinitrobenzen 1 % trong ethanol 96 %, thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), màu xanh lam đậm xuất hiện.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid sulfuric 15 % và đun sôi vài phút. Dung dịch có màu vàng và vẩn đục. Lọc, thêm vào dịch lọc 5 ml dung dịch natri hydroxyd 12 % và 3 ml thuốc thử Fehling (TT). Đun nóng có tủa đỏ tạo thành.

#### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 15 ml nước, đun nóng trên cách thủy. Để nguội và pha loãng thành 20,0 ml với nước.

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

#### Góc quay cực riêng

Từ  $-30^\circ$  đến  $-33^\circ$ , tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Xác định trên dung dịch S.

#### Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - dimethyl sulfoxid - cloroform (4 : 15 : 15 : 70).

Dung môi hòa tan: Nước - cloroform - methanol (32 : 100 : 100).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 20 mg chế phẩm khan trong 1,0 ml dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan một lượng ouabain chuẩn tương ứng với 20 mg ouabain khan trong 1,0 ml dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan một lượng ouabain chuẩn tương ứng với 10 mg ouabain khan trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai đến khi dung môi đi được 13 cm. Sấy ngay bản mỏng ở  $140^\circ\text{C}$  trong 30 min trong tủ sấy có quạt. Để nguội, phun dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT) và sấy ở  $140^\circ\text{C}$  trong 15 min. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %). Phép thử chỉ có giá trị khi vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và từ dung dịch thử đã di chuyển được một đoạn đủ để các vết phụ tách rõ rệt và nhìn thấy rõ vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

#### Alcaloid và strophanthin-K

Thêm 0,5 ml dung dịch acid tannic 10 % vào 5,0 ml dung dịch S, không có tủa tạo thành.

#### Nước

Từ 18,0 % đến 22,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 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 40,0 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng ethanol 96 % (TT), pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng ethanol 96 % (TT). Chuẩn bị mẫu chuẩn giống như mẫu thử với 40,0 mg ouabain chuẩn. Thêm 3,0 ml dung dịch natri picrat kiềm (TT) vào 5,0 ml dung dịch thử và 5,0 ml dung dịch chuẩn. Để yên 30 min tránh ánh sáng và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 495 nm. Dùng hỗn hợp 5,0 ml ethanol 96 % (TT) và 3,0 ml dung dịch natri picrat kiềm (TT) chuẩn bị đồng thời làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng của  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$  từ các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của ouabain chuẩn.

#### Bảo quản

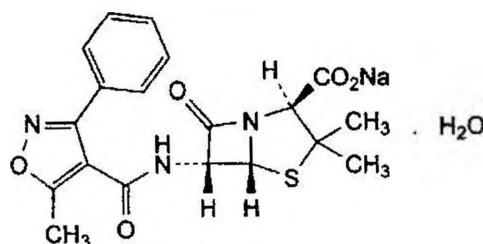
Tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Thuốc trị suy tim.

### OXACILIN NATRI MONOHYDRAT

*Oxacillinum natriicum monohydricum*



$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 441,4

Oxacilin natri monohydrat là natri (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-6-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat natri monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 %  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ , tính theo chế phẩm khan. Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

#### Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng.

Đễ tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

#### Định tính

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

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

#### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,10.

### pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hoà tan 0,30 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

### Góc quay cực riêng

Từ +196° đến +212°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hoà tan 0,250 g chế phẩm trong nước 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:** Trộn đều 25 thể tích acetonitril (TT) với 75 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % được chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

**Dung dịch thử:** Hoà tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hoà tan 5 mg cloxacilin natri chuẩn (tạp chất E) và 5 mg oxacilin natri monohydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Để tạo tạp chất B và tạp chất D, hòa tan 25 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT), để yên trong 3 min và pha loãng thành 100 ml với pha động. Tiêm ngay dung dịch thu được vào hệ thống sắc ký.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hoà tan 5 mg oxacilin chuẩn dùng để định tính pic (gồm tạp chất E, F, G, I và J) trong 5 ml pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 7 lần thời gian lưu của pic oxacilin.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.

Xác định các pic tạp chất: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), 2 pic được rửa giải ra trước pic chính lần lượt là pic của tạp chất B và tạp chất D.

So sánh sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxacilin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất E, F, G, I và J.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic oxacilin (thời gian lưu khoảng 5 min) là: Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B (isomer 1) khoảng 0,4; tạp chất B (isomer 2) khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,65; tạp chất D (2 isomer) khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất F

khoảng 1,9; tạp chất G khoảng 2,1; tạp chất H khoảng 3,5; tạp chất I khoảng 3,8; tạp chất J khoảng 5,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic oxacilin và pic tạp chất E không nhỏ hơn 2,5.

Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxacilin chuẩn dùng để định tính pic.

**Yêu cầu:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích của 2 pic tương ứng với 2 pic isomer của tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %). Diện tích của pic tương ứng với tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Tổng diện tích của 2 pic tương ứng với 2 pic isomer của tạp chất D, diện tích của mỗi pic tạp chất F, G, I, J không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của mỗi pic tạp chất khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Acid (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).

Tạp chất B: Acid (4S)-2-[carboxy[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid penicilloic của oxacilin).

Tạp chất C: Acid 5-methyl-3-phenylisoxazol-4-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (2R,4S)-5,5-dimethyl-2-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]methyl]thiazolidin-4-carboxylic (acid penilic của oxacilin).

Tạp chất E: Cloxacilin.

Tạp chất F: Acid (2R,5R,6R)-3,3-dimethyl-6-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-thiocarboxylic (thiooxacilin).

Tạp chất G: Acid (2S,5R,6R)-6-[[[3-(chlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (cloxacilin isomer).

Tạp chất H: Acid (3S,7R,7aR)-2,2-dimethyl-5-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-2,3,7,7a-tetrahydroimidazo[5,1-b]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của oxacilin).

Tạp chất I: Acid (2S,5R,6R)-6-[[[(2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-6-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (6APA oxacilin amid).

Tạp chất J: Acid (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-[(2R,4S)-4-carboxy-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]][(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (ozolamid của 6-APA dimer).

**Ethyl acetat và butyl acetat**

Phương pháp sắc ký khí head-space (Phụ lục 5.2).

*Dung dịch thử:* Hoà tan 0,200 g chế phẩm trong 6,0 ml nước.

*Dung dịch đối chiếu:* Hoà tan 83 mg ethyl acetat (TT) và 83 mg butyl acetat (TT) trong nước và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Sử dụng 6,0 ml dung dịch này. Đóng ngay các lọ đựng mẫu tiêm bằng nút cao su có bao lớp polytetrafluoroethylen và giữ bởi một vòng chụp ngoài bằng nhôm. Lắc đều để thu được dung dịch đồng nhất.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột mao quản bằng silica nung chảy (50 m × 0,32 mm), được phủ lớp phim poly(dimethyl)siloxan dày 5 µm.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí (TT).

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Các điều kiện tiêm pha hơi tĩnh:

Nhiệt độ cân bằng: 80 °C.

Thời gian cân bằng: 60 min.

Nhiệt độ dòng chảy: 140 °C.

Thời gian điều áp: 30 s.

Chương trình nhiệt độ:

|            | Thời gian (min) | Nhiệt độ (°C) |
|------------|-----------------|---------------|
| Cột        | 0 - 6           | 70            |
|            | 6 - 16          | 70 → 220      |
|            | 16 - 18         | 220           |
| Buồng tiêm |                 | 140           |
| Detector   |                 | 250           |

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thời gian lưu của ethyl acetat khoảng 10 min, của butyl acetat khoảng 15,5 min.

*Giới hạn:*

Ethyl acetat không được quá 1,0 %.

Butyl acetat không được quá 1,0 %.

**N,N-Dimethylanilin**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

**Acid 2-ethylhexanoic**

Không được quá 0,8 % (Phụ lục 10.17).

**Nước**

Từ 3,5 % đến 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,20 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Mẫu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm và không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

*Dung dịch thử:* Hoà tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

*Dung dịch chuẩn:* Hoà tan 50,0 mg oxacilin natri monohydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

*Cách tiến hành:*

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

Tính hàm lượng oxacilin natri,  $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của  $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$  trong oxacilin natri monohydrat chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Chế phẩm**

Nang, bột pha tiêm.

**OXYGEN****Oxygenium**

O<sub>2</sub>

P.t.l: 32,00

Oxygen phải chứa ít nhất 99,5 % O<sub>2</sub> (tt/tt).

**Tính chất**

Khí không màu, không mùi.

1 ml oxygen hòa tan trong khoảng 32 ml nước và trong khoảng 7 ml ethanol ở 20 °C, tại áp suất 101,3 kPa.

**Định tính**

A. Cho một mảnh gỗ cháy còn than hồng tiếp xúc với chế phẩm, sẽ bốc cháy thành ngọn lửa sáng.

B. Lắc chế phẩm với dung dịch kiểm pyrogallol (TT), chế phẩm sẽ bị hấp thụ và dung dịch chuyển thành màu nâu sẫm.

Khí oxygen được sản xuất bằng quy trình phân đoạn khí hóa lỏng thì không phải thử hai chỉ tiêu carbon monoxyd và carbon dioxyd.

**Carbon monoxyd**

Không được quá 5 phần triệu (tt/tt).

Tiến hành theo Phụ lục 9.5: "Thử giới hạn carbon monoxyd trong khí y tế". Dùng 7,5 L chế phẩm để thử, tốc độ dòng 4 L/h và 7,5 L argon để làm mẫu trắng. Chênh lệch thể tích dung dịch natri thiosulfat 0,002 M (CĐ) giữa 2 lần chuẩn độ không được quá 0,4 ml.

Ống nghiệm dùng cho các phép thử: Carbon monoxyd, Carbon dioxyd, Các chất oxy hóa phải đáp ứng yêu cầu trong Phụ lục 9.1 và đường kính trong của ống nghiệm thích hợp, sao cho chiều cao của 50 ml chất lỏng đem thử phải từ 12 cm đến 14 cm.

**Carbon dioxyd**

Không được quá 0,03 % (tt/tt).



Sục 1,0 L chế phẩm qua 50 ml dung dịch bari hydroxyd 0,15 M (TT) trong.

Nếu dung dịch bị đục, thì độ đục không được quá độ đục của dung dịch đối chiếu gồm 1,0 ml dung dịch natri hydrocarbonat 0,11 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) và 50 ml dung dịch bari hydroxyd 0,25 M (TT).

#### Giới hạn acid - kiềm

**Dung dịch thử:** Cho 2,0 L chế phẩm chạy qua hỗn hợp gồm 0,1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) và 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

**Dung dịch đối chiếu (1):** 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hỗn hợp 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và 0,2 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ).

Thêm vào mỗi dung dịch trên 0,1 ml dung dịch đỏ methyl 0,02 % trong ethanol 70 %. Cường độ màu của dung dịch thử phải đậm hơn dung dịch đối chiếu (1) và nhạt hơn dung dịch đối chiếu (2).

#### Các chất oxy hóa

Cho vào mỗi bình trụ 50 ml dung dịch hồ tinh bột có kali iodid (TT) vừa mới pha và 0,2 ml acid acetic băng (TT). Để hai bình trong chỗ tối. Cho 5,0 L chế phẩm sục qua một trong hai bình. So sánh màu của dung dịch trong hai bình. Dung dịch trong cả hai bình phải không màu.

#### Nước

Hàm lượng nước không được quá 60 mg/l.

Thiết bị bao gồm một trong một ảm kế điện như mô tả dưới đây, một ống dò độ ẩm thích hợp, hoặc một ảm kế.

Các tế bào đo bao gồm một màng anhydrid phosphoric mỏng đặt giữa hai dây bạch kim được cuộn lại sao cho có hoạt tính như các điện cực. Anhydrid phosphoric hấp thụ hơi nước trong khí thử sẽ tạo thành acid phosphoric, acid này là một chất dẫn điện.

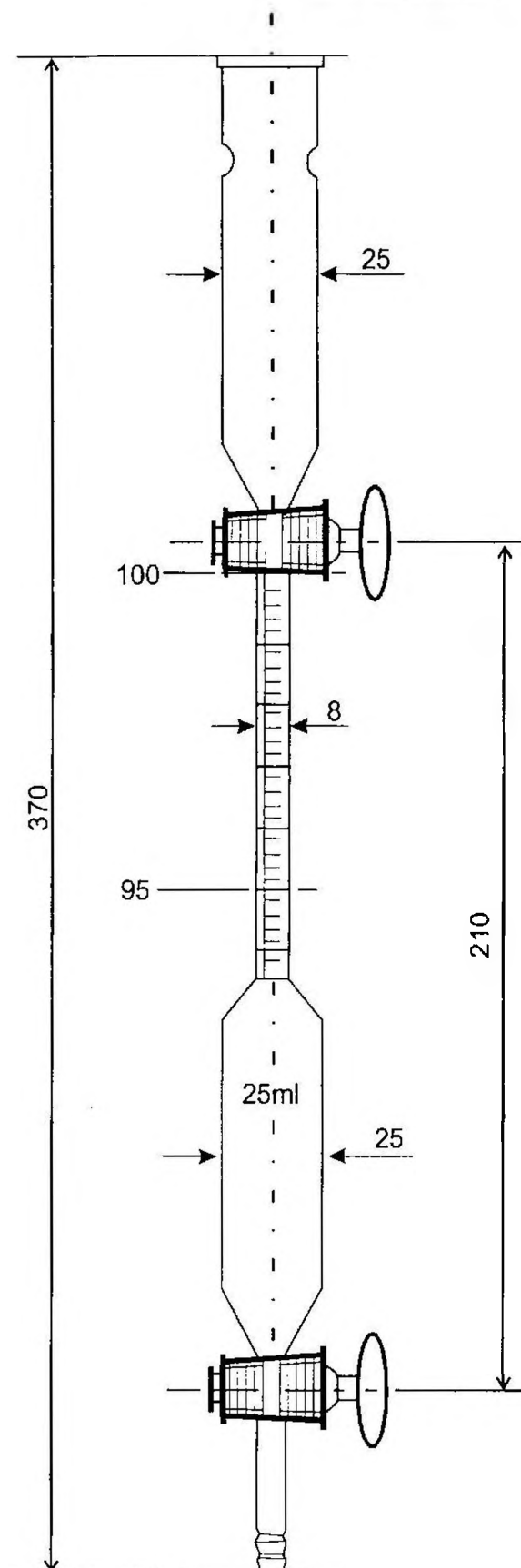
Trước khi đưa khí thử vào thiết bị, để khí ổn định ở nhiệt độ phòng và đảm bảo nhiệt độ không đổi trong máy. Tạo một diện thể liên tục giữa các điện cực để điện phân nước và tái tạo anhydrid phosphoric.

Đo điện lượng, điện lượng đo được tỷ lệ với lượng nước trong khí thử. (Đây là một hệ thống đo tuân theo định luật Faraday.)

Giới hạn:

#### Định lượng

Dùng một buret khí dung tích 25 ml (như Hình 1) gồm một thân chính, phía trên là một ống khắc độ 0,2 % giữa 95 đến 100. Buret có gắn khóa ở hai đầu. Khóa dưới gắn với vòi ống có ngấn dùng để đưa khí vào buret. Khóa trên được gắn với một phễu hình trụ dùng để chứa dung dịch hấp thụ dùng trong định lượng.



Hình 1: Buret khí

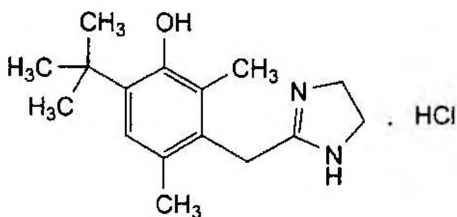
Rửa buret với nước và sấy khô. Mở cả hai khóa. Nối vòi ống với bình chứa chế phẩm, điều chỉnh lưu lượng khí vào buret với tốc độ 1 L/min. Cho khí chạy qua buret 1 min. Đóng khóa trên của buret, rồi đóng tiếp khóa dưới. Nhấc buret ra khỏi bình chứa chế phẩm. Vận khóa trên 1/2 vòng để loại áp suất thừa (nếu có) trong buret. Để buret thẳng đứng. Đổ vào phễu hình trụ một dung dịch mới pha gồm 21 ml *dung dịch kali hydroxyd 56 %* và 130 ml *dung dịch natri dithionit 20 %*. Mở từ từ khóa trên. Dung dịch sẽ hấp thụ oxygen và chảy vào buret. Để yên 10 min, không lắc. Đọc mức chất lỏng trong phần chia vạch của buret. Số đọc được là hàm lượng (%) O<sub>2</sub> trong chế phẩm (tt/tt).

### Bảo quản

Oxygen được giữ dưới dạng khí nén hoặc dạng hóa lỏng trong bình chứa phù hợp, đáp ứng các qui chế về an toàn hiện hành. Các bình oxygen phải được bảo quản ở chỗ mát. Các van và vòi khóa không được bôi dầu mỡ.

## OXYMETAZOLIN HYDROCLORID

### *Oxymetazolini hydrochloridum*



C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.HCl

P.t.l: 296,8

Oxymetazolin hydroclorid là 3-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl]-6-(1,1-dimethylethyl)-2,4-dimethylphenol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.HCl tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, 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 của oxymetazolin hydroclorid chuẩn.

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Diethylamin - cyclohexan - ethanol khan (6 : 15 : 79).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp ethyl acetat - methanol (1 : 1) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 20 mg oxymetazolin hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp ethyl acetat - methanol (1 : 1) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

*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 2/3 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng bằng dòng không khí nóng trong 5 min. Để nguội, rồi phun lên bản mỏng *dung dịch kali ferricyanid 0,5 % (TT)* trong *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)*. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 1 ml nước. Thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Để yên 10 min. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)*. Màu tím xuất hiện.

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

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

*Dung dịch S:* Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.1) và màu không đậm hơn màu mẫu VN<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD)*. Dung dịch có màu đỏ. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* dùng để làm chuyển màu dung dịch sang vàng không quá 0,4 ml.

### Tạp chất liên quan

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

*Pha động A:* *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,136 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

*Pha động B:* *Acetonitril (TT)*.

*Dung dịch thử:* Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của oxymetazolin và 5,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng nước.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 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<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 5              | 70                      | 30                      |
| 5 - 20             | 70 → 15                 | 30 → 85                 |
| 20 - 35            | 15                      | 85                      |

Thời gian lưu tương đối so với oxymetazolin (thời gian lưu khoảng 5,0 min): Tạp chất A khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của oxymetazolin ít nhất là 4,0.

**Giới hạn:**

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: *N*-(2-aminoethyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl]acetamid.

Tạp chất B: 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylbenzyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol (xylometazolin).

Tạp chất C: 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl]acetamid.

Tạp chất D: Acid [4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl] acetic.

Tạp chất E: [4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl] acetonitril.

**Nước**

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 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 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic khan* (TT) và 20 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 29,68 mg  $C_{16}H_{25}ClN_2O$ .

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Đồng vận alpha-adrenoceptor, chất gây co mạch.

## THUỐC NHỎ MŨI OXYMETAZOLIN

### *Nasalia Oxymetazolini*

Thuốc nhỏ mũi oxymetazolin là dung dịch của oxymetazolin hydroclorid trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng" (Phụ lục 1.15) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng oxymetazolin hydroclorid**,  $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**pH**

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

**Định tính**

A. Lấy chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm chứa khoảng 2,5 mg oxymetazolin hydroclorid, cho vào bình gạn dung tích 60 ml, thêm nước cho đủ khoảng 10 ml. Thêm 2 ml dung dịch *natri carbonat* 10 % (TT). Chiết với 10 ml *cloroform* (TT), chuyển dịch chiết cloroform sang một bình gạn khác. Chiết với 10 ml dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (TT). Để yên và gạn bỏ lớp cloroform. Lấy 8 ml lớp nước acid hóa cho vào một ống nghiệm, trung tính bằng vài giọt dung dịch *natri hydroxyd* 1 M (TT). Thêm dư một giọt dung dịch *natri hydroxyd* 1 M (TT). Lắc kỹ. Sau đó, thêm vài giọt dung dịch *natri nitroprusiat* 5 % (TT) và 2 giọt dung dịch *natri hydroxyd* 15 % (TT) để yên trong 10 min. Thêm dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (TT) cho tới pH khoảng 8 đến 9. Để yên 10 min sẽ xuất hiện màu tím.

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

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp *methanol* - dung dịch đệm *amoni nitrat* pH 9,5 (9 : 1).

**Dung dịch thử:** Lấy 2,0 ml dung dịch chế phẩm pha loãng với *methanol* (TT) vừa đủ 20,0 ml. Lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác một lượng oxymetazolin hydroclorid chuẩn hòa tan trong nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ oxymetazolin hydroclorid trong chế phẩm. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được pha loãng với *methanol* (TT) vừa đủ 20,0 ml. Lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (250 × 4 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 μm).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng oxymetazolin hydroclorid,

## OXYTETRACYCLIN DIHYDRAT

$C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ , trong chế phẩm dựa vào các điện tích của pic oxymetazolin hydroclorid thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và từ hàm lượng của oxymetazolin hydroclorid trong oxymetazolin hydroclorid chuẩn.

### Bảo quản

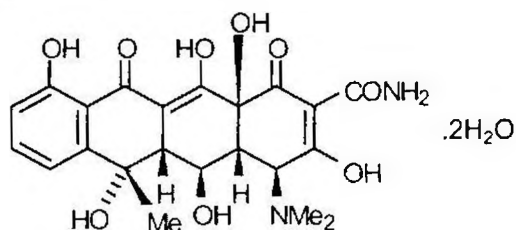
Nơi mát, tránh ánh sáng.

### Hàm lượng thường dùng

0,025 % và 0,05 %.

## OXYTETRACYCLIN DIHYDRAT

### *Oxytetracyclinum dihydratum*



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$

Pt.l: 496,4

Oxytetracyclin dihydrat là (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-tetracen-2-carboxamid dihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 %  $C_{22}H_{24}N_2O_9$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus* hoặc từ các phương pháp khác.

### Tính chất

Bột kết tinh vàng. Rất khó tan trong nước, tan trong các dung dịch acid và kiềm loãng.

### Định tính

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel  $F_{254}$ .

Dung môi khai triển: Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng amoniac (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn, 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg minocyclin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1  $\mu$ l các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

## DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM V

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Thêm tiếp 2,5 ml nước vào dung dịch thu được, màu chuyển sang màu vàng.

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và 5 ml nước. Lắc và thêm 1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ). Dung dịch tạo thành không được đục hơn hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), 5 ml dung dịch kali clorid 0,0021 % và 1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ).

### pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2)

Lắc kỹ để phân tán 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT), đem đo pH.

### Góc quay cực riêng

Từ  $-203^\circ$  đến  $-216^\circ$ , tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

### Độ hấp thụ riêng

Từ 290 đến 310 tại bước sóng 353 nm, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm pH 2,0 (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 đệm pH 2,0 (TT) và đem đo độ hấp thụ tại bước sóng 353 nm.

### Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị dung dịch (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 430 nm không được quá 0,25 (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 490 nm không được quá 0,20 (tính theo chế phẩm đã làm khô).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Cân 60,0 g 2-methyl-2-propanol (TT) chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml bằng 200 ml nước. Thêm 60 ml dung dịch đệm phosphat 0,33 M pH 7,5, 50 ml dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 % đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd

loãng (TT). Thêm 10 ml dung dịch natri edetat 0,04 % đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), pha loãng thành 1000 ml bằng nước. Lọc và đuổi khí trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg oxytetracyclin chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg 4-epioxy-tetracyclin chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Trộn 1,5 ml dung dịch đối chiếu (1); 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 3,0 ml dung dịch đối chiếu (3) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 4,0 ml dung dịch đối chiếu (3), pha loãng thành 200,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là styren-divinylbenzen copolymer (8 m).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

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: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 4-epioxytetracyclin (pic đầu tiên) và oxytetracyclin (pic thứ hai) ít nhất là 4,0; độ phân giải giữa oxytetracyclin và tetracyclin (pic thứ ba) ít nhất là 5,0. Điều chỉnh lượng 2-methyl-2-propanol trong pha động nếu cần thiết. Hệ số đối xứng của pic oxytetracyclin không được lớn hơn 1,25.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4).

Giới hạn: Trên sắc đồ của dung dịch thử:

4-Epioxytetracyclin: Diện tích pic của 4-epioxytetracyclin không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc đồ dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Tetracyclin: Diện tích pic của tetracyclin không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc đồ dung dịch đối chiếu (4) (2,0 %).

2-Acetyl-2-decarbamoyloxytetracyclin (được rửa giải trên phần đuôi của pic chính): Diện tích pic của 2-acetyl-2-decarbamoyloxytetracyclin không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic của 4-epioxytetracyclin trên sắc đồ dung dịch đối chiếu (4) (2,0 %).

Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích pic của oxytetracyclin trên sắc ký đồ dung dịch phân giải (0,1 %).

### Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 6. Dùng 2,5 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### Nước

Từ 6,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 g chế phẩm.

### Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (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 với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính toán hàm lượng của  $C_{22}H_{24}N_2O_9$  dựa vào diện tích pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

### Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

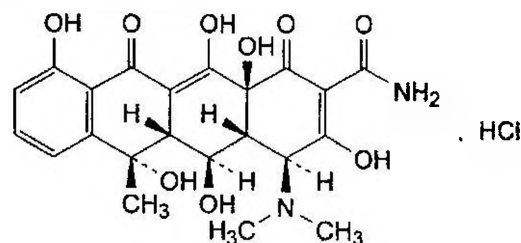
Kháng sinh.

### Chế phẩm

Viên nén.

## OXYTETRACYCLIN HYDROCLORID

*Oxytetracyclinum hydrochloridum*



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$

P.t.l: 496,9

Oxytetracyclin hydroclorid là (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 %  $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus* hoặc từ các phương pháp khác.

### Tính chất

Bột kết tinh vàng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol (96 %). Dung dịch trong nước vẫn đục khi để yên do oxytetracyclin kết tủa.

**Định tính**

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

Bản mỏng: *Octadecylsilyl silica gel F<sub>254</sub>*.

Dung môi khai triển: *Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh pH đến 2,0 bằng amoniac đặc (20 : 20 : 60)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg *oxytetracyclin hydroclorid chuẩn* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg *oxytetracyclin hydroclorid chuẩn*, 5 mg *tetracyclin hydroclorid chuẩn* và 5 mg *minocyclin hydroclorid chuẩn* trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1  $\mu$ l mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn từ ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Thêm dung dịch thu được vào 2,5 ml *nước*, màu chuyển sang vàng.

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

**pH**

Từ 2,3 đến 2,9 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyl (TT)*.

**Góc quay cực riêng**

Từ -188° đến -200°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Độ hấp thụ riêng**

Từ 270 đến 290 tại bước sóng 353 nm, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch đệm pH 2,0 (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 đệm pH 2,0 (TT)* và đo độ hấp thụ tại 353 nm.

**Tạp chất hấp thụ ánh sáng**

Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị các dung dịch (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 430 nm không được quá 0,50 (tính theo chế phẩm khan).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 490 nm không được quá 0,20 (tính theo chế phẩm khan).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Pha động A: Cân 30,0 g *2-methyl-2-propanol (TT)* chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml bằng 200 ml *nước*. Thêm 60 ml *dung dịch đệm phosphat 0,33 M pH 7,5 (TT)*, 50 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 %* đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Thêm 10 ml *dung dịch natri edetat 0,04 %* đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Lọc và đuổi khí trước khi dùng.

Pha động B: Pha tương tự pha động A, nhưng dùng 100,0 g *2-methyl-2-propanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg *oxytetracyclin chuẩn* trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg *4-epioxy-tetracyclin chuẩn* trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg *tetracyclin hydroclorid chuẩn* trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 8,0 mg  $\alpha$ -apo-oxytetracyclin chuẩn trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 8,0 mg  $\beta$ -apo-oxytetracyclin chuẩn trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (6): Trộn 1,5 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 3,0 ml dung dịch đối chiếu (3), 3,0 ml dung dịch đối chiếu (4), 3,0 ml dung dịch đối chiếu (5) và pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (7): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 4,0 ml dung dịch đối chiếu (3), 40,0 ml dung dịch đối chiếu (5) và pha loãng thành 200,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *styren-divinylbenzen copolymer (8  $\mu$ m)*.

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ từ ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.



Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 15             | 70                      | 30                      |
| 15 - 30            | 30                      | 70                      |
| 30 - 45            | 70                      | 30                      |

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (6). Độ phân giải giữa pic tạp chất A (pic đầu tiên) và pic oxytetracyclin (pic thứ hai) phải ít nhất bằng 4,0. Độ phân giải giữa oxytetracyclin và pic tạp chất B (pic thứ ba) phải ít nhất bằng 5,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất D (pic thứ tư) và pic tạp chất E (pic thứ 5) phải ít nhất bằng 3,5. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B và/hoặc điều chỉnh chương trình thời gian để đạt được rửa giải một bước. Hệ số đối xứng của pic oxytetracyclin không được lớn hơn 1,25.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (7).

Giới hạn:

Tạp chất A: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (0,5 %).

Tạp chất B: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (2,0 %).

Tạp chất C: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tạp chất C rửa giải trên đuôi pic chính và có diện tích không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (2,0 %).

Tổng các tạp chất D, E và F (rửa giải giữa D và E): tổng diện tích các pic tạp chất D, E và F không lớn hơn diện tích của pic tạp chất E thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (2,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 lần diện tích pic oxytetracyclin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-epioxytetracyclin(4R,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-tetracen-2-carboxamid),

Tạp chất B: Tetracyclin,

Tạp chất C: 2-acetyl-2-decarbamoxyloxytetracyclin(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-4a,5a,6,12a-tetrahydro-tetracen-1,11(4H,5H)-dion),

Tạp chất D: α-apo-oxytetracyclin (3S,4S,5S)-4-[(1R)-4,5-dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho [2,3-c]furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-enecarboxamid),

Tạp chất E: β-apo-oxytetracyclin (3S,4S,5R)-4-[(1R)-4,5-

dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho [2,3-c]furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-enecarboxamid,

Tạp chất F: anhydro-oxytetracyclin (4S,4aR,5R,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotetracen-2-carboxamid).

### Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 6. Dùng 2,5 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

### Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,4 EU/mg, nếu chế phẩm được dùng để pha chế thuốc tiêm mà không có quy trình loại bỏ nội độc tố thích hợp.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký như phân thử tạp chất liên quan.

Tiến hành với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng của  $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$  dựa vào diện tích pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

1 mg oxytetracyclin tương đương với 1,079 mg oxytetracyclin hydroclorid.

### Bảo quản

Đựng trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Chế phẩm

Viên nén, nang.

## NANG OXYTETRACYCLIN

### Capsulae Oxytetracyclini

Là nang cứng chứa oxytetracyclin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng oxytetracyclin hydroclorid**,  $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

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

**Bàn mỏng:** *Silica gel H*.

Phun dung dịch natri edetat 10 % đã điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) lên bàn mỏng, khoảng 10 ml cho một bàn mỏng kích thước (100 mm × 200 mm). Để khô ở vị trí nằm ngang ít nhất 1 h. Trước khi sử dụng, hoạt hoá bàn mỏng ở 110 °C trong 1 h.

**Dung môi khai triển:** Nước - methanol - dicloromethan (6 : 35 : 59)

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 10 mg oxytetracyclin hydroclorid với 20 ml methanol (TT), ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg demeclocyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bàn mỏng ra, để khô bàn mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. 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 (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách nhau rõ ràng riêng biệt.

B. Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,5 mg oxytetracyclin hydroclorid, thêm 2 ml acid sulfuric (TT), màu đỏ thâm được tạo thành. Thêm 1 ml nước, màu chuyển thành vàng.

C. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 20 mg oxytetracyclin hydroclorid, lắc kỹ với 10 ml nước, lọc, dịch lọc cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g bột thuốc; áp suất giảm không quá 0,7 kPa; 60 °C; 3 h).

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

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

**Thiết bị:** Kiểu giò quay.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 353 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Tính lượng oxytetracyclin hydroclorid hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 282 là giá trị A (1 %, 1 cm) của oxytetracyclin hydroclorid ở bước sóng cực đại 353 nm.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70 % (Q) lượng oxytetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Hòa tan lượng bột thuốc của 5 nang trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) để được hai dung dịch thử có nồng độ oxytetracyclin hydroclorid là 0,20 % và 1,0 %. Lọc. Độ hấp thụ của dung dịch 0,20 % ở bước sóng khoảng 430 nm không được lớn hơn 0,75 (Phụ lục 4.1), tính theo bột thuốc đã làm khô. Độ hấp thụ của dung dịch 1,0 % ở bước sóng khoảng 490 nm không được lớn hơn 0,40, tính theo bột thuốc đã làm khô.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol:** Pha loãng 1 thể tích dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) thành 10 thể tích bằng methanol (TT).

**Pha động:** Hòa tan 50,0 g 2-methylpropan-2-ol (TT) trong 200 ml nước, thêm 60 ml dung dịch đệm phosphat 0,33 M pH 7,5 (TT), 50 ml dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 % đã được điều chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và 10 ml dung dịch natri edetat 0,04 % đã được điều chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm nước vừa đủ 1000 ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng khoảng 0,1 g oxytetracyclin hydroclorid cho vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol, lắc siêu âm để hòa tan, thêm đến vạch định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc qua màng lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch chuẩn (1):** Dung dịch oxytetracyclin chuẩn 0,1 % trong cùng dung môi.

**Dung dịch chuẩn (2):** Dung dịch oxytetracyclin chuẩn 0,005 % trong cùng dung môi.

**Dung dịch chuẩn (3):** Dung dịch 4-epioxytetracyclin chuẩn 0,1 % trong cùng dung môi.

**Dung dịch chuẩn (4):** Dung dịch tetracyclin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong cùng dung môi.

**Dung dịch phân giải:** Hút 1,5 ml dung dịch chuẩn (1), 1 ml dung dịch chuẩn (3) và 3 ml dung dịch chuẩn (4) pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 nm) được nhồi pha tĩnh styren-divinylbenzen copolymer (8 - 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic đầu (4-epioxytetracyclin) và pic thứ hai (oxytetracyclin) không nhỏ hơn 4,0; độ phân giải giữa pic thứ hai (oxytetracyclin) và pic thứ ba (tetracyclin) không nhỏ hơn 5,0 (nếu cần điều chỉnh lượng 2-methylpropan-2-ol trong pha động để tăng

độ phân giải); hệ số đối xứng của pic oxytetracyclin không lớn hơn 1,25.

Tính hàm lượng oxytetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$ , trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2), dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{24}N_2O_9$  trong oxytetracyclin chuẩn.

1 mg  $C_{22}H_{24}N_2O_9$  tương đương với 1,079 mg  $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$ .

### Bảo quản

Để ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

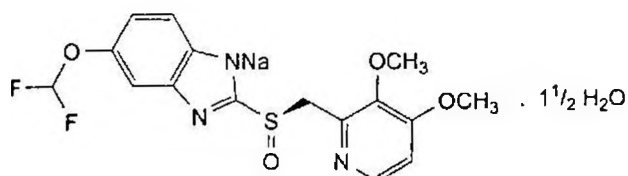
### Hàm lượng thường dùng

100 mg.

## PANTOPRAZOL NATRI SESQUIHYDRAT

*Pantoprazolum natriicum sesquihydricum*

Pantoprazol natri



và đồng phân đối quang

$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$

P.t.l: 432,4

Pantoprazolnatri sesquihydrat là natri 5-(difluoromethoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-id sesquihydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ , tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm được sản xuất theo phương pháp đảm bảo thu được dạng ngậm nước thích hợp và nếu được kiểm tra bằng một phương pháp phù hợp phải chứng minh được chế phẩm ngậm 1,5 phân tử nước (ví dụ như phương pháp cận hồng ngoại hoặc nhiễu xạ tia X).

### Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước và trong ethanol (96%), thực tế không tan trong hexan.

### Định tính

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

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

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong

(Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn dung dịch màu đối chiếu  $N_6$  (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Góc quay cực

Từ  $-0,4^\circ$  đến  $+0,4^\circ$  (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml nước, điều chỉnh pH từ 11,5 đến 12,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng nước.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Dung dịch *dikali hydrophosphat* (TT) 1,74 g/l, điều chỉnh đến pH  $7,00 \pm 0,05$  bằng dung dịch *acid phosphoric* (TT) 330 g/l.

**Pha động B:** Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký.

**Dung môi pha mẫu:** Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch natri hydroxyd 0,001 M (50 : 50).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 23 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 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 mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan chất chuẩn có trong một lọ pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp A, B, C, D và E) trong 1,0 ml dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (12,5 cm  $\times$  4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m).

Nhiệt độ cột: 40  $^\circ$ C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 290 nm, với tạp chất C ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 40             | 80 $\rightarrow$ 20     | 20 $\rightarrow$ 80     |
| 40 - 45            | 20 $\rightarrow$ 80     | 80 $\rightarrow$ 20     |

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp A, B, C, D + F và E.

Thời gian lưu tương đối so với pantoprazol (thời gian lưu khoảng 11 min) của tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất D và F khoảng 1,2; tạp chất E khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa tạp chất E và tạp chất D + F không nhỏ hơn 1,5.

Sắc ký đồ thu được tương tự như sắc ký đồ được cung cấp từ pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống.

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

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,3.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng tạp chất D và F: Tổng diện tích pic tạp chất D và F không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất B, C, E: 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) (0,1 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích tất cả các pic 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 các pic có diện tích không lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: 5-(difluoromethoxy)-2-[[[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol.

Tạp chất B: 5-(difluoromethoxy)-2-[[[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol.

Tạp chất C: 5-(difluoromethoxy)-1H-benzimidazol-2-thiol.

Tạp chất D: 5-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1-methyl-1H-benzimidazol.

Tạp chất F: 6-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1-methyl-1H-benzimidazol.

Tạp chất E: Hỗn hợp các đồng phân lập thể của 6,6'-bis(difluoromethoxy)-2,2'-bis[[[(3,4-yl)methyl]sulfonyl]-1-methyl-1H-benzimidazol, dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazolyl.

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

### Nước

Từ 5,9 % đến 6,9 %. (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,150 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 80 ml acid acetic khan (TT), thêm vào 5 ml anhydrid acetic (TT) và lắc hỗn hợp trong ít nhất 10 min. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), 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 (CD) tương đương với 20,27 mg  $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ .

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Ức chế bơm proton, điều trị loét đường tiêu hóa.

### Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc bột pha tiêm.

## VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT PANTOPRAZOL

### Tabellae Pantoprazoli

Là viên nén bao tan trong ruột chứa pantoprazol natri.

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 pantoprazol**,  $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

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

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

#### Giai đoạn trong môi trường acid

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - triethylamin - nước (40 : 1 : 60).

Điều chỉnh pH đến  $7,0 \pm 0,05$  bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn gốc: Cân một lượng pantoprazol natri chuẩn tương ứng 20 mg pantoprazol vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT) và lắc siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 2 ml acetonitril (TT) và thêm dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT) đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hút 1,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức thích hợp và pha loãng với hỗn hợp gồm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M - dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (1 : 1) để được dung dịch có nồng độ pantoprazol tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch thử: Sau 2 h, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 20,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (7,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3  $\mu$ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 290 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính lượng pantoprazol hòa tan từ diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của  $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$  trong pantoprazol natri chuẩn (phần tử lượng của pantoprazol là 383,37 và pantoprazol natri là 405,35).

**Yêu cầu:** Không quá 10 % lượng pantoprazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 2 h (Phụ lục 11.4, mục 4.3)

**Giai đoạn trong môi trường đệm**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 1000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

**Tốc độ quay:** 75 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Dung dịch đệm phosphat pH 6,8:** Trộn dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) với dung dịch natri phosphat tribasic 0,2 M theo tỉ lệ 3 : 1 và điều chỉnh pH đến  $6,8 \pm 0,05$  bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), nếu cần. **Dung dịch chuẩn:** Hút 1,0 ml dung dịch chuẩn gốc ở giai đoạn môi trường acid vào bình định mức thích hợp và pha loãng với hỗn hợp gồm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 và dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (1 : 1) để được dung dịch có nồng độ pantoprazol tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.

**Dung dịch thử:** Chuyển viên đã qua thử giai đoạn acid ở trên vào bình thử, thêm 1000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 đã được làm nóng trước đến nhiệt độ  $37 \pm 0,5$  °C. Sau 30 min, lấy dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M.

**Cách tiến hành:**

Xác định lượng pantoprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký giống như giai đoạn acid.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng pantoprazol,  $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả hai giai đoạn (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

### Tạp chất liên quan

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động, dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử và điều kiện sắc ký** như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng dung dịch chuẩn ở phần Định lượng với dung dịch natri hydroxyd 0,02 M để được dung dịch có nồng độ pantoprazol 0,0004 mg/ml.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic pantoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 3; Hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 10,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic pantoprazol.

Thời gian lưu tương đối so với pantoprazol: của tạp chất D và F khoảng 1,2; tạp chất A khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 2,7.

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

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

Tổng tạp chất D và F (hai tạp chất này không tách hoàn toàn nên có thể tích phân cùng nhau): Tổng diện tích pic tạp chất D và F không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %).

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 (0,2 %).

Tổng diện tích tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

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

### Định lượng

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Dung dịch đệm pH 7,9:** Hòa tan 3,85 g amoni acetat (TT) và 1,1 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh pH đến 7,9 bằng dung dịch amoniac 12,5 %.

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,9 (35 : 65).

**Dung môi pha mẫu:** Acetonitril - dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (1 : 1).

**Dung dịch chuẩn:** Cân một lượng pantoprazol natri chuẩn tương ứng 20 mg pantoprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT) và lắc siêu âm 5 min để hòa tan. Thêm 2 ml acetonitril (TT) và dung dịch natri hydroxyd 0,02 M đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:** Pha pantoprazol natri chuẩn và tạp chất A chuẩn của pantoprazol trong dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT) để được dung dịch chứa pantoprazol natri 0,2 mg/ml và tạp chất A 0,0004 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Lấy 20 viên, bóc bỏ vỏ bao, cân xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính

xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg pantoprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 15 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc.

**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 ở bước sóng 290 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic pantoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 3; Hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng pantoprazol trong viên từ diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của  $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$  trong pantoprazol natri chuẩn.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

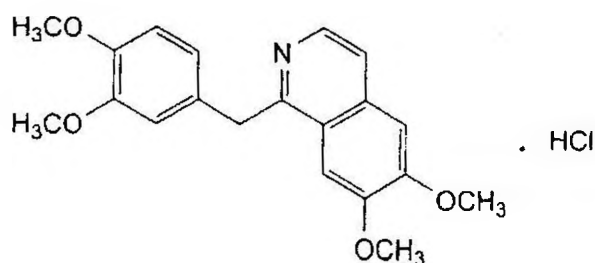
Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

### Hàm lượng thường dùng

20 mg, 40 mg.

## PAPAVERIN HYDROCLORID

### *Papaverini hydrochloridum*



$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

P.t.l: 375,9

Papaverin hydroclorid là 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinolin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Tinh thể hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của papaverin hydroclorid chuẩn.

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

**Bản mỏng:** Silica gel GF<sub>254</sub>.

**Dung môi khai triển:** Diethylamin - ethyl acetat - toluen (10 : 20 : 70).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 5 mg papaverin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Thêm 5 ml amoniac đậm đặc (TT) bằng cách nhỏ từng giọt vào 10 ml dung dịch S (xem mục Độ trong và màu sắc của dung dịch) và để yên 10 min. Tủa sau khi rửa và sấy khô có điểm chảy từ 146 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

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

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT), đun nóng nhẹ nếu cần, và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### pH

Từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Dung dịch kali dihydrophosphat 0,34 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric loãng (TT).

**Pha động B:** Acetonitril (TT).

**Pha động C:** Methanol (TT).

**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril - pha động A (20 : 80).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 12 mg noscapin chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).



## DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) | Pha động C<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 5              | 85                      | 5                       | 10                      |
| 5 - 12             | 85 → 60                 | 5                       | 10 → 35                 |
| 12 - 20            | 60                      | 5                       | 35                      |
| 20 - 24            | 60 → 40                 | 5 → 20                  | 35 → 40                 |
| 24 - 27            | 40                      | 20                      | 40                      |
| 27 - 32            | 40 → 85                 | 20 → 5                  | 40 → 10                 |

Thời gian lưu tương đối so với papaverin (thời gian lưu khoảng 24 min): Tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 0,75; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,1; tạp chất D khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của papaverin ít nhất là 1,5.

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 A là 6,2; tạp chất C là 2,7; tạp chất D là 0,5.

Bất kỳ tạp chất nào: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (3S)-6,7-dimethoxy-3-[(5R)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl]isobenzofuran-1(3H)-on (noscipin).

Tạp chất B: (RS)-(3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanol (papaverinol).

Tạp chất C: 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin (dihydropapaverin).

Tạp chất D: (3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanon (papaveraldin).

Tạp chất E: (1RS)-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (tetrahydropapaverin).

Tạp chất F: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamid.

### 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).

## VIÊN NÉN PAPAVERIN HYDROCLORID

Dùng lượng chế phẩm đã làm khô ở phép thử Mất khối lượng do làm khô.

### Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD) và 50 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).

Độc 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 37,59 mg C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Ức chế phosphodiesterase; giãn cơ trơn, chống co thắt.

### Chế phẩm

Viên nén, nang tác dụng kéo dài, thuốc tiêm.

## VIÊN NÉN PAPAVERIN HYDROCLORID

### Tabellae Papaverini hydrochloridi

Là viên nén chứa papaverin 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 papaverin hydroclorid**, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>.HCl, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid, thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Cho vào bình chiết và chiết bằng 10 ml cloroform (TT), lọc qua giấy lọc để thu lớp cloroform, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và sấy cân ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của papaverin hydroclorid.

### 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: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm. So sánh với dung dịch papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng một dung môi.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng papaverin hydroclorid, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid chuyển vào một bình nón có nút mài, thêm vào khoảng 100 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc bằng máy lắc trong 15 min. Lọc hỗn hợp vào bình định mức 200 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức. Hút 3,0 ml *dung dịch* này cho vào một bình chiết, thêm 10 ml *nước* và kiểm hóa bằng *dung dịch amoniac 6 M (TT)*. Chiết alkaloid 5 lần, mỗi lần bằng 5 ml *cloroform (TT)* và bốc hơi dịch chiết gộp đến khô. Hòa tan cân trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 251 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Song song tiến hành với *dung dịch* papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ khoảng 4,5 µg/ml. Tính hàm lượng papaverin hydroclorid,  $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ , có trong viên dựa vào độ hấp thụ của *dung dịch* thử, *dung dịch* chuẩn và hàm lượng  $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$  trong papaverin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

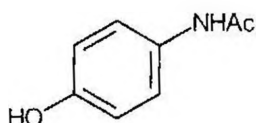
Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống co thắt.

**Hàm lượng thường dùng**

40 mg.

**PARACETAMOL****Paracetamolum**

$C_8H_9NO_2$

P.t.l: 151,2

Paracetamol là *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_8H_9NO_2$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng, không mùi. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong cloroform, ether, methylen clorid, dễ tan trong *dung dịch* kiềm, ethanol 96 %.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

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 paracetamol chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng *dung môi*. Lấy 1,0 ml *dung dịch*, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, thêm *methanol (TT)* thành 100,0 ml. Bảo quản *dung dịch* này tránh ánh sáng và đem đo ngay độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 249 nm.  $A(1\%, 1\text{ cm})$  phải trong khoảng 860 đến 980.

C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 168 °C đến 172 °C

D. Đun nóng 0,1 g chế phẩm trong 1 ml *acid hydrocloric (TT)* trong 3 min, thêm 1 ml *nước*, làm lạnh trong đá, không có tủa tạo thành. Thêm 0,05 ml *dung dịch kali dicromat 0,49 %*, xuất hiện màu tím và không chuyển sang màu đỏ.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1). Thực hiện phản ứng bằng cách đun trực tiếp trên lửa.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các *dung dịch* được chuẩn bị ngay khi tiến hành thử nghiệm.

**Pha động:** Hỗn hợp gồm 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %*, 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %* và 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 0,46 % của *dung dịch tetrabutylamoni hydroxid 40 %*.

**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 2,5 ml *methanol (TT)* có chứa 0,46 % *dung dịch tetrabutylamoni hydroxid 40 %* và pha loãng thành 10,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %* và *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %*.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch* thu được thành 100,0 ml với pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 5,0 mg 4-aminophenol (TT), 5 mg paracetamol chuẩn và 5,0 mg cloroacetanilid (TT) trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 250,0 ml với pha động.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 20,0 mg 4-nitrophenol (TT) trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

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

Thời gian lưu tương đối so paracetamol (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất K khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 3; tạp chất J khoảng 7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất

K và pic của paracetamol ít nhất là 4; tỉ lệ giữa tín hiệu và nhiễu cho pic của tạp chất J ít nhất là 50.

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

Tạp chất J: Diện tích pic tạp chất J không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 phần triệu).

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (50 phần triệu).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05%).

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 diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,01 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: *N*-(2-hydroxyphenyl)acetamid

Tạp chất B: *N*-(4-hydroxyphenyl)propanamid

Tạp chất C: *N*-(3-cloro-4-hydroxyphenyl)acetamid

Tạp chất D: *N*-phenylacetamid

Tạp chất E: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon

Tạp chất F: 4-nitrophenol

Tạp chất G: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon oxim

Tạp chất H: 4-(acetylamino)phenyl acetat

Tạp chất I: 1-(2-hydroxyphenyl)ethanon

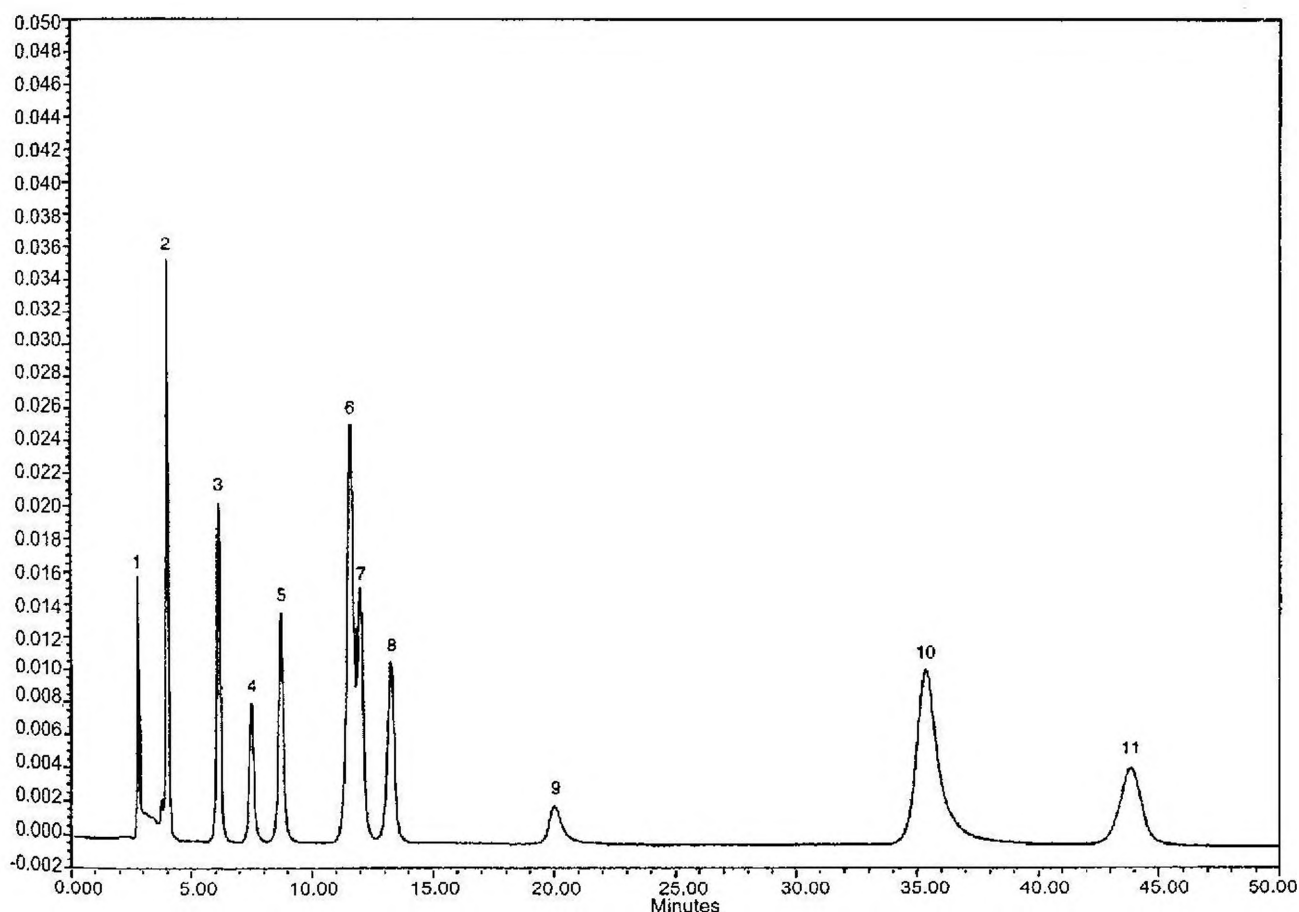
Tạp chất J: *N*-(4-clorophenyl)acetamid (cloroacetanilid)

Tạp chất K: 4-aminophenol.

### Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - aceton (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu (TT) với hỗn hợp dung môi trên để chuẩn bị mẫu đối chiếu.



1. Tạp chất K
2. Paracetamol
3. Tạp chất B
4. Tạp chất A

5. Tạp chất C
6. Các tạp chất E và D
7. Tạp chất G
8. Tạp chất H

9. Tạp chất F
10. Tạp chất I
11. Tạp chất J

Hình 1. Sắc ký đồ của thử nghiệm các tạp chất liên quan

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1,000 g chế phẩm; sấy ở 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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml nước và 30 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT). Đun sôi hồi lưu trong 1 h, làm lạnh và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 20,0 ml dung dịch, thêm 40 ml nước, 40 g nước đá, 15 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch feroin (TT). Định lượng bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng lục. Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) tương đương với 7,56 mg  $C_8H_9NO_2$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Hạ sốt, giảm đau.

### Chế phẩm

Viên nén, nang, hỗn dịch uống, dung dịch uống, viên nén sủi, viên đặt, thuốc tiêm truyền.

## NANG PARACETAMOL

### Capsulae Paracetamoli

Là nang cứng chứa paracetamol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

**Hàm lượng paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml acetone (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cần ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 5,8 (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm,

mẫu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Tính hàm lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , 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).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

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

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

**Dung dịch đối chiếu (1):** 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 20,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

**Yêu cầu:**

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

### Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm 100 ml nước và lắc kỹ 15 min. Thêm

nước đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với nước. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*. Pha loãng với nước đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dung dịch *natri hydroxyd 0,01 M* làm mẫu trắng.  
Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm), ở bước sóng 257 nm.

#### Bảo quản

Đề nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Giảm đau, hạ sốt.

#### Hàm lượng thường dùng

500 mg.

### THUỐC TIÊM TRUYỀN PARACETAMOL

#### *Injectio Paracetamoli*

Là dung dịch vô khuẩn của paracetamol trong dung môi thích hợp.

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 paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

#### Định tính

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

*Bản mỏng*: Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển*: Metylen chlorid - methanol (4 : 1).

*Dung dịch thử*: Pha loãng dung dịch chế phẩm với methanol (TT) để thu được một dung dịch có chứa 2 mg paracetamol trong 1 ml.

*Dung dịch đối chiếu*: Hoà tan 10 mg paracetamol chuẩn trong 5 ml methanol (TT).

*Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí. Soi dưới ánh sáng đèn từ ngoại bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

#### pH

Từ 5,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

#### 4-Aminophenol

Không được quá 0,1 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Hòa tan 1,6 g natri butansulfonat (TT) trong 1000 ml hỗn hợp nước - methanol - acid formic (85 : 15 : 0,4).

*Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác khoảng 20 mg 4-aminophenol, chuyển vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng với hỗn hợp nước - methanol (15 : 85) tới thể tích. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch thử*: Dung dịch chế phẩm.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành*: Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và thử.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

#### Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU/mg paracetamol.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Nước - methanol (3 : 1), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

*Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác khoảng 30 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng với pha động đến thể tích, trộn đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này tới 100,0 ml với pha động, trộn đều.

*Dung dịch thử*: Lấy chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 150 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml. Thêm pha động đến thể tích, trộn đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với pha động, trộn đều.

*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 243 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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, trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính trên pic paracetamol không nhỏ hơn 1000, hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn.

### Bảo quản

Bảo quản nơi mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc hạ sốt, giảm đau.

### Hàm lượng thường dùng

10 mg/ml. Lọ 50 ml hoặc 100 ml.

## VIÊN ĐẶT PARACETAMOL

### *Suppositoria Paracetamoli*

Là viên đặt trực tràng chứa paracetamol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , 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 GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Methanol - dicloromethan (1 : 4)

*Dung dịch thử:* Lấy 1 viên chế phẩm, thêm một thể tích methanol (TT) thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ paracetamol 0,1 %. Đặt trên cách thủy cho đến khi chế phẩm tan chảy, để nguội, thỉnh thoảng khuấy, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch paracetamol chuẩn 0,1 % 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 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Cân một lượng chế phẩm đã cắt nhỏ tương ứng khoảng 50 mg paracetamol, thêm 1 ml acid hydrochloric (TT) và đun đến sôi trong 3 min, thêm 10 ml nước, để nguội, không có tủa tạo thành. Thêm 0,05 ml dung dịch kali dicromat 0,5 %, xuất hiện màu tím không chuyển sang đỏ.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

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

*Dung dịch thử:* Lấy 5 viên, cắt thành những mảnh nhỏ và hòa tan trong một lượng tối thiểu ethanol 96 % (TT), làm ấm nếu cần, pha loãng với nước để có dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 % paracetamol, lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử pha thành 100,0 ml bằng pha động, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Chứa 0,0005 % 4-aminophenol và 0,0005 % paracetamol chuẩn trong pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng dung dịch chứa 0,005 % 4'-cloroacetanilid trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,000005 % 4'-cloroacetanilid.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

*Yêu cầu:*

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %). Tổng diện tích các pic tạp chất khác không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Bỏ qua các 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 %).

### Định lượng

**Viên có chứa lượng paracetamol lớn hơn hoặc bằng 150 mg**

Lấy một viên, thêm 30 ml nước và 100 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT). Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 100 ml nước, 50 g nước đá, 50 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,2 ml dung dịch feroin sulfat (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,2 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,2 M (CĐ) tương ứng 15,12 mg paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ .

Lặp lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

**Viên có chứa lượng paracetamol lớn hơn 60 mg cho đến nhỏ hơn 150 mg**

Lấy một viên, thêm 10 ml nước và 30 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT). Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 40 ml nước, 40 g nước đá, 15 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch feroin sulfat (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) tương ứng với 7,56 mg paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ .



Lập lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

**Viên có chứa lượng paracetamol nhỏ hơn hoặc bằng 60 mg**

Lấy một viên, thêm 10 ml nước và 30 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT). Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 40 ml nước, 40 g nước đá, 15 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch feroin sulfat (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,025 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,025 M (CĐ) tương ứng với 1,89 mg paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ .

Lập lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, nhiệt độ từ 4 °C đến 8 °C.

### Loại thuốc

Giảm đau, hạ sốt.

### Hàm lượng thường dùng

80 mg; 150 mg; 300 mg.

## VIÊN NÉN PARACETAMOL

### Tabellae Paracetamoli

Là viên nén chứa paracetamol.

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

**Hàm lượng paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml acetone (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cần ở 105 °C. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phở hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 5,8 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Tính hàm lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm. Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , 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).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

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

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

**Dung dịch đối chiếu (1):** 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 20,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

**Yêu cầu:**

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

### Định lượng

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 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm 100 ml nước và lắc kỹ 15 min. Thêm nước đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với nước. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M. Pha loãng với nước đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm), ở bước sóng 257 nm.

### Bảo quản

Đề nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Giảm đau, hạ sốt.

### Hàm lượng thường dùng

300 mg, 500 mg.

## VIÊN SÙI PARACETAMOL

### *Effervescentis tabellae Paracetamoli*

Là viên nén sủi chứa paracetamol.

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

**Hàm lượng paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Trong nước ấm, viên hòa tan và sủi bọt mạnh, tạo thành dung dịch hơi đục.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 257 nm.

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>*

*Dung môi khai triển: Toluene - acetone - chloroform (10 : 25 : 65).*

*Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g paracetamol, hòa tan vừa đủ với 100 ml ethanol 96 % (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch có chứa 0,1 % paracetamol chuẩn trong ethanol 96 % (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,25 g 4'-cloroacetanilid (TT) và 0,1 g paracetamol chuẩn trong vừa đủ 100 ml ethanol 96 % (TT).*

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 40 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2). Cho dung môi khai triển vào bình sắc ký không lót giấy và đặt ngay bản mỏng vừa chấm các dung dịch vào bình. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô hoàn toàn ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước, màu sắc với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng riêng biệt, vết tương ứng với 4'-cloroacetanilid phải có giá trị  $R_f$  cao hơn.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

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

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* 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 20,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

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

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

*Yêu cầu:*

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25%).

### Định lượng

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 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm từ từ 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M và chờ cho dung dịch hết sủi bọt, thêm 100 ml nước, lắc kỹ 15 min. Thêm nước đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với nước. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M. Pha loãng với nước đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M làm mẫu trắng. Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm), ở bước sóng 257 nm.

**Bảo quản**

Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.

**VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CAFEIN*****Tabellae Paracetamoli et Coffeini***

Là viên nén chứa paracetamol và cafein.

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 paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , và **cafein**,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Trong phần Định lượng, thời gian lưu tương đối của các pic chính paracetamol và cafein so với pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải phù hợp với nhau.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 60 min.

**Cách tiến hành:**

**Pha động, dung dịch chuẩn nội, hỗn hợp dung môi, dung dịch chuẩn gốc, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.**

**Dung dịch chuẩn:** Hút chính xác 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 3,0 ml dung dịch chuẩn nội và 20 ml nước, trộn đều, để yên khoảng 30 s. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Dung dịch này sử dụng trong vòng 8 h.

**Dung dịch thử:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy một thể tích chính xác dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml sao cho dung dịch thu được có nồng độ paracetamol 0,1 mg/ml và nồng độ cafein 0,1J mg/ml, J được xác định ở dung dịch chuẩn gốc. Thêm chính xác 3,0 ml dung dịch chuẩn nội và 20 ml hỗn hợp dung môi, trộn đều, để yên khoảng 30 s. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Tính hàm lượng của paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và cafein,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên từ tỷ số giữa diện tích pic paracetamol hoặc cafein và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ paracetamol và cafein trong dung dịch chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và cafein,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , 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 - acid acetic băng (69 : 28 : 3), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn nội:** Chuẩn bị dung dịch acid benzoic trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 6 mg/ml.

**Hỗn hợp dung môi:** Methanol - acid acetic băng (95 : 5).

**Dung dịch chuẩn gốc:** Hòa tan chính xác một lượng paracetamol chuẩn và cafein chuẩn trong hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml của paracetamol và 0,25J mg/ml của cafein, J là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn của cafein và lượng ghi trên nhãn của paracetamol trong viên.

**Dung dịch chuẩn:** Hút chính xác 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Dung dịch thu được có nồng độ paracetamol khoảng 0,1 mg/ml và nồng độ cafein khoảng 0,1J mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 250 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml hỗn hợp dung môi, lắc trên máy lắc 30 min. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 2,0 ml dung dịch này và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C ± 1 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic tương ứng với paracetamol và cafein không được lớn hơn 1,2. Độ phân giải giữa pic tương ứng với paracetamol, cafein và pic chuẩn nội không được nhỏ hơn 1,4. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng 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. Thời gian lưu tương đối của paracetamol khoảng 0,3, của cafein khoảng 0,5 và của acid benzoic là 1,0.

Tính hàm lượng paracetamol  $C_8H_9NO_2$ , và cafein,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , có trong một đơn vị chế phẩm từ tỷ số giữa diện tích pic paracetamol hoặc cafein và diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn và  $C_8H_{10}N_4O_2$  của cafein chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

**Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg paracetamol, 50 mg cafein.  
500 mg paracetamol, 65 mg cafein.

**VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CLORPHENIRAMIN**

*Tabellae Paracetamoli et Chlorpheniramini*

Là viên nén chứa paracetamol và clorpheniramin maleat. 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 paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Hàm lượng clorpheniramin maleat**,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

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

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Trộn 9,0 ml dịch lọc với 1,0 ml dung dịch acid phosphoric 1 %.

*Dung dịch chuẩn:* Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) với dung dịch acid phosphoric 0,1 % để thu được các dung dịch có nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.

Xác định hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$  và clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , 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).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

*Pha động:* Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có

chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* 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 20,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

*Yêu cầu:*

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

**Độ đồng đều hàm lượng** (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, điều kiện sắc ký, cách tiến hành* như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat.

*Dung dịch thử:* Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml methanol (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml acid phosphoric (TT), pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, trộn đều.

*Dung dịch chuẩn:* Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) để có được nồng độ clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.

Tính hàm lượng clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  của clorpheniramin maleat chuẩn.

**Định lượng paracetamol**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Nước - methanol - acid acetic băng (79 : 20 : 1), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml methanol (TT), lắc cho tan hoàn toàn, pha loãng với dung dịch acid phosphoric 0,1 % đến định mức, trộn đều.

**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 100 mg paracetamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 7,5 ml methanol (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 0,5 ml acid phosphoric (TT), pha loãng với nước đến định mức, trộn đều. Hút 25,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với nước đến định mức, trộn đều.

**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 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic paracetamol không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn.

#### Định lượng clorpheniramin maleat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp methanol - nước (60 : 40) có chứa 0,34 g kali dihydrophosphat (TT); 0,3 g triethylamin hydroclorid (TT); 0,15 g natri laurylsulfat (TT) và 0,1 ml acid phosphoric (TT) trong mỗi 100 ml dung dịch, điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác và hòa tan trong nước một lượng clorpheniramin maleat chuẩn để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,8 mg/ml. Tiếp tục pha loãng dung dịch này bằng dung dịch acid phosphoric 0,1 % để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml.

**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 2 mg clorpheniramin maleat vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml methanol (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml acid phosphoric (TT), pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica liên kết với các nhóm phenyl (5 µm đến 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic clorpheniramin maleat không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  của clorpheniramin maleat chuẩn.

Đối với viên phải thử độ đồng đều hàm lượng, lấy kết quả định lượng trung bình của 10 viên làm kết quả định lượng.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

#### Loại thuốc

Thuốc giảm đau, kháng histamin.

#### Hàm lượng thường dùng

500 mg paracetamol; 4 mg hoặc 2 mg clorpheniramin maleat.

#### VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CODEIN

##### Tabellae Paracetamoli et Codeini

Là viên nén chứa paracetamol và codein phosphat.

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

**Hàm lượng codein phosphat hemihydrat,**

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic paracetamol và pic codein phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

**Bản mỏng:** Silica gel GF<sub>254</sub>.

**Dung môi khai triển:** Methanol - amoniac (49 : 1).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 12 mg codein phosphat cho vào bình chiết, thêm 5 ml nước, 1 ml amoniac (TT) và 5 ml methylen clorid (TT), lắc 1 min, để yên cho tách lớp, sử dụng lớp dung dịch dưới làm dung dịch thử.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha dung dịch codein phosphat chuẩn và paracetamol chuẩn trong methylen clorid (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ codein phosphat và paracetamol trong dung dịch thử.

**Cách tiến hành:** Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.



Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương ứng với hai vết chính 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 0,01 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Xác định hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng, sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) để chuẩn bị dung dịch chuẩn gốc codein phosphat và để pha dung dịch chuẩn. Điều chỉnh nồng độ nếu cần bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

#### **Định lượng**

*Phương pháp sắc ký lỏng* (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Hòa tan 2,04 g kali dihydrophosphat (TT) trong khoảng 950 ml nước. Thêm 2 ml triethylamin (TT), điều chỉnh về pH 2,35 bằng acid phosphoric (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml và trộn đều.

*Pha động:* Dung dịch đệm - methanol (TT) (92 : 8). Lọc và đuổi khí. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

*Dung dịch chuẩn gốc codein phosphat:* Chuẩn bị dung dịch codein phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,3 mg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Chuyển 30 mg, cân chính xác, paracetamol chuẩn và 100J ml dung dịch chuẩn gốc codein phosphat, J là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn (mg) của codein phosphat hemihydrat và lượng ghi trên nhãn của paracetamol (mg) trong một viên, vào bình định mức 100 ml. Pha loãng bằng pha động đến định mức.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, siêu âm trong 10 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch này cho vào bình định mức 50 ml. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 μl.

#### *Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ phân giải giữa pic paracetamol và pic codein phosphat không được nhỏ hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % đối với pic paracetamol và 3,0 % đối với pic codein phosphat.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và hàm lượng codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn, hàm lượng  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  của codein phosphat chuẩn.

#### **Độ đồng đều hàm lượng codein phosphat**

Chế phẩm có lượng codein phosphat dưới 60 mg trong một viên thì phải đạt yêu cầu về “Độ đồng đều hàm lượng” đối với codein phosphat (Phụ lục 11.2).

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung môi hòa tan, dung dịch chuẩn:* Như mô tả trong mục Định lượng.

*Dung dịch thử:* Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, siêu âm trong 10 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch và lắc đều. Lọc, pha loãng dịch lọc bằng pha động để có nồng độ codein phosphat tương đương với nồng độ codein phosphat trong dung dịch chuẩn.

*Điều kiện sắc ký và cách tiến hành:* Như mô tả trong mục Định lượng.

Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và dựa vào hàm lượng  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  của codein phosphat chuẩn, tính hàm lượng codein phosphat hemihydrat  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  có trong viên.

#### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

#### **Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

#### **Hàm lượng thường dùng**

300 mg paracetamol, 60 mg codein phosphat;

600 mg paracetamol, 60 mg codein phosphat;

500 mg paracetamol, 30 mg codein phosphat;

500 mg paracetamol, 15 mg codein phosphat.

#### **VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ IBUPROFEN**

##### *Tabellae Paracetamoli et Ibuprofeni*

Là viên nén chứa paracetamol và ibuprofen.

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



**Hàm lượng ibuprofen**,  $C_{13}H_{18}O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Trong mục Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải cho hai pic chính có thời gian lưu tương ứng với pic paracetamol và pic ibuprofen trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn paracetamol và dung dịch chuẩn ibuprofen.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:**

**Dung dịch thử:** Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

**Dung dịch chuẩn paracetamol:** Cân chính xác khoảng 36 mg paracetamol chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml methanol (TT), lắc kỹ, thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn ibuprofen:** Cân chính xác khoảng 44 mg ibuprofen chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml methanol (TT), lắc kỹ, thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch. Pha loãng (nếu cần) một thể tích dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ ibuprofen tương ứng với dung dịch thử.

Xác định hàm lượng paracetamol và ibuprofen hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và 75 % (Q) lượng ibuprofen,  $C_{13}H_{18}O_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,01 % (60 : 40), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn paracetamol:** Cân chính xác khoảng 32,5 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn ibuprofen:** Cân chính xác một lượng khoảng 40 mg ibuprofen chuẩn cho vào bình định mức 100 ml thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, thêm pha động đến vạch, lắc đều. Pha loãng (nếu cần) một thể tích dung dịch thu được bằng pha động để thu được một dung dịch có nồng độ ibuprofen tương ứng với dung dịch thử.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tinh khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 325 mg paracetamol cho vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký lần lượt với các dung dịch chuẩn và thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng của các chất chuẩn, tính hàm lượng phần trăm paracetamol,  $C_8H_9O_2N$ , và ibuprofen,  $C_{13}H_{18}O_2$ , có trong chế phẩm.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Hạ nhiệt giảm đau.

### Hàm lượng thường dùng

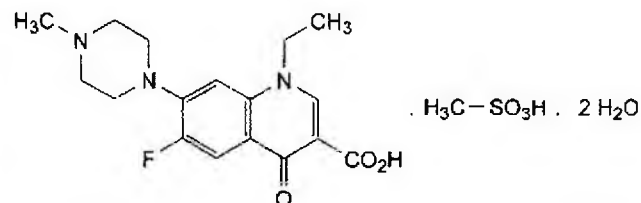
325 mg paracetamol và 400 mg ibuprofen;

325 mg paracetamol và 200 mg ibuprofen;

325 mg paracetamol và 100 mg ibuprofen.

## PEFLOXACIN MESILAT

### Pefloxacin mesilas



$C_{18}H_{24}FN_3O_6S \cdot 2H_2O$

P.t.l: 465,5

Pefloxacin mesilat là acid 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methyl piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic methansulphonat dihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 %  $C_{18}H_{24}FN_3O_6S$ , tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột mịn màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid.

### Định tính

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Điều chỉnh đến pH 7,4 ± 0,1 bằng acid phosphoric (TT), lắc hai lần, mỗi lần với 30 ml methylen clorid (TT). Gộp lớp dung môi hữu cơ và làm khô bằng natri sulfat khan (TT). Bốc hơi tới khô, đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được bằng phương pháp tạo đĩa halid với kali bromid (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cặn thu được từ pefloxacin mesilat được chuẩn bị tương tự như mẫu thử.

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

*Bản mỏng:* Silica gel G.

*Dung môi khai triển:* Nước - amoniac - butanol - acetone (5 : 10 : 20 : 65).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 40 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 60 mg acid methansulfonic (TT) trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*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 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí, sau đó phun dung dịch đồ tia bromocresol 0,04 % trong ethanol 50 % (TT) được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được 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, hình dạng và màu sắc.

### 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 10,0 ml với cùng dung môi.

Sau khi pha 1 h, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu số 3 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### pH

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT), dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch A - thioldiethylen glycol (30 : 70 : 0,2).

*Dung dịch A:* Hòa tan 2,70 g cetyltrimethylamoni bromid (TT) và 6,18 g acid boric (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 8,3 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. *Dung dịch thử:* Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của pefloxacin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng 2,0 ml dung dịch thu được hòa tan toàn bộ lượng chất chuẩn có trong lọ tạp chất C chuẩn của pefloxacin.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của norfloxacin (tạp chất F) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 6 mm) được nhồi octadecylsilyl vinyl polymer dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 258 nm và 273 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 4 lần thời gian lưu của pefloxacin (khoảng 60 min).

Thời gian lưu tương đối và hệ số hiệu chỉnh:

|            | Thời gian lưu<br>tương đối khoảng | Hệ số hiệu chỉnh |
|------------|-----------------------------------|------------------|
| Tạp chất E | 0,2                               | -                |
| Tạp chất D | 0,3                               | -                |
| Tạp chất A | 0,5                               | -                |
| Tạp chất G | 0,8                               | 1,4              |
| Pefloxacin | 1                                 | -                |
| Tạp chất C | 1,7                               | 2,4              |
| Tạp chất B | 1,8                               | -                |
| Tạp chất H | 2,4                               | 1,8              |
| Tạp chất F | 3,5                               | -                |

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 273 nm, độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C không được nhỏ hơn 1,5. Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 258 nm, tính hàm lượng phần trăm các tạp chất C, F, G và H dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ở bước sóng 258 nm (chuẩn ngoại) sử dụng các hệ số hiệu chỉnh ghi ở bảng trên.

Từ sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 273 nm, tính hàm lượng phần trăm các tạp chất A, B, D, E và các tạp chất khác áp dụng phương pháp chuẩn hóa.

*Giới hạn:*

Tạp chất A, B, D, E và các tạp chất khác phát hiện ở bước sóng 273 nm, và các tạp chất C, F, G, H phát hiện ở bước sóng 258 nm: mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và không có quá 3 tạp chất có hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,5 %.

Tổng hàm lượng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các pic tạp chất phát hiện ở bước sóng 273 nm có diện tích nhỏ hơn 0,0005 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Acid 1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (norfloxacin),

Tạp chất B: Acid 6-cloro-1-ethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất clor tương tự pefloxacin),

Tạp chất E: 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-4(1H)-on (pefloxacin decarboxy hóa),

Tạp chất C: Acid 1-ethyl-6-fluoro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (isopefloxacin),

Tạp chất D: 4-(3-carboxy-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-7-yl)-1-methylpiperazin 1-oxyl (pefloxacin N-oxyl),

Tạp chất F: Acid 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (tạp chất A của norfloxacin),

Tạp chất G: Ethyl 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro quinolin-3-carboxylat (ester N-ethyl),  
Tạp chất H: Acid 5-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro quinolin-3-carboxylic (acid iso-N-ethyl).

### **Kim loại nặng**

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 5. Dùng 10,0 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### **Nước**

Từ 7,0 % đến 8,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 50,0 mg chế phẩm và hỗn hợp dung môi gồm 10 thể tích methanol (TT) và 50 thể tích methylen clorid (TT).

### **Tro sulfat**

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### **Định lượng**

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 15,0 ml acid acetic khan (TT) và thêm 75,0 ml anhydrid acetic (TT). 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 21,48 mg  $C_{17}H_{20}FN_3O_3S$ .

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm quinolon.

## **VIÊN NÉN PEFLOXACIN MESYLAT**

### **Tabellae Pefloxacini mesylati**

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa pefloxacin mesylat. 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 pefloxacin**,  $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ , từ 93,0 % đến 107,0 % 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: Nước - amoniac - butanol - aceton (5 : 10 : 20 : 65).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 400 mg pefloxacin trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 60 mg acid methansulfonic (TT) trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký để khô ngoài không khí, sau đó phun dung dịch đồ tia bromocresol 0,04 % trong ethanol

50 % (TT) được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được 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, hình dạng và màu sắc.

B. Trong mục 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 pefloxacin mesylat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### **Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ pefloxacin khoảng 4  $\mu$ g/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 277 nm với mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng pefloxacin,  $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ , hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch pefloxacin mesylat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi. Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng pefloxacin 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, điều kiện sắc ký tiến hành như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên (loại bỏ lớp bao phim nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên thích hợp, hòa trong pha động và lọc để được dung dịch có nồng độ pefloxacin khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không dưới 25 % thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của toàn bộ các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

### **Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,55 % - dung dịch tetrabutylamoni bromid 1,61 % - acetonitril (80 : 8 : 9).

Điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Cân và hòa tan pefloxacin mesylat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ pefloxacin chính xác khoảng 0,002 %.

**Dung dịch thử:** Lấy 20 viên chế phẩm (loại bỏ lớp bao phim nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 100 mg pefloxacin vào bình định mức 200 ml, lắc kỹ với nước và thêm nước vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với pha động.

**Dung dịch phân giải:** Hỗn hợp dung dịch có chứa pefloxacin chuẩn 0,002 % và norfloxacin chuẩn 0,002 % trong 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 ở bước sóng 273 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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 phân giải, ghi sắc ký đồ, thử tự rửa giải là norfloxacin tiếp đến pefloxacin. Độ phân giải giữa hai pic pefloxacin và norfloxacin không được nhỏ hơn 5,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pefloxacin trong 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 pefloxacin,  $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ , có trong viên dựa vào diện tích pic đáp ứng của pefloxacin mesylat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{17}H_{20}FN_3O_3$  có trong pefloxacin mesylat chuẩn.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

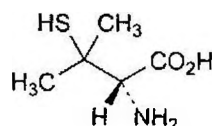
Kháng sinh nhóm quinolon.

### Hàm lượng

Viên nén 400 mg tính theo pefloxacin.

## PENICILAMIN

### Penicillaminum



$C_5H_{11}NO_2S$

Pt.I: 149,2

Penicillamin là acid (2S)-2-amino-3-methyl-3-sulfanylbutoic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 %  $C_5H_{11}NO_2S$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: A, C, D.

A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong hỗn hợp 0,5 ml acid hydrochloric (TT) và 4 ml aceton (TT) ấm, làm nguội trong nước đá và tạo tủa kết tinh bằng cách cọ dừa thủy tinh vào thành ống nghiệm. Tủa trắng tạo thành. Lọc chân không lấy tủa, rửa tủa bằng aceton (TT), làm khô tủa bằng cách hút chân không. Dung dịch 1 % tủa trong nước là hữu tuyến.

B. Trong phép thử Tạp chất A, pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có thời gian lưu và diện tích tương tự thời gian lưu và diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

**Bản mỏng:** Silica gel G.

**Dung môi khai triển:** Acid acetic băng - nước - butanol (18 : 18 : 72).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 4 ml nước

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 10 mg penicilamin chuẩn trong 4 ml nước.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng cách sấy ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Để bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod trong 5 min đến 10 min. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 4 ml nước và thêm 2 ml dung dịch acid phosphotungstic (TT). Để yên 5 min, dung dịch xuất hiện màu xanh dương.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu số 6 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### pH

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT). pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

### Góc quay cực riêng

Từ -61,0° đến -65,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

### Các chất hấp thụ ánh sáng tử ngoại

Không được quá 0,5 % acid penilic.

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng 268 nm không được lớn hơn 0,07.

### Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

**Pha động:** Pha dung dịch chứa natri edetat (TT) 0,01 % và acid methansulfonic (TT) 0,2 % trong nước.

**Dung dịch thử:** Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 40 mg penicilamin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 20,0 mg penicilamin disulfid chuẩn (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 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 B (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Thời gian lưu tương đối của tạp chất A so với penicilamin (thời gian lưu khoảng 6 min) khoảng 1,8.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic penicilamin và pic tạp chất A ít nhất là 4,0.

**Giới hạn:**

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

### Tạp chất B

Không được quá 0,1 phần triệu.

Tiến hành trong môi trường không có penicilin và với các thiết bị chuyên dụng cho phép thử. Tiệt trùng dụng cụ ở 180 °C trong 3 h và các dung dịch đệm ở 121 °C trong 20 min trước khi dùng.

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong 8 ml dung dịch đệm pH 2,5 (TT) và thêm 8 ml ether (TT). Lắc mạnh trong 1 min. Gạn lấy lớp ether. Tiếp tục chiết với ether một lần nữa, gộp dịch chiết ether. Thêm 8 ml dung dịch đệm pH 2,5 (TT) vào dịch chiết ether và lắc 1 min. Để yên cho tách lớp và gạn cẩn thận lấy lớp trên sao cho loại bỏ hoàn toàn được lớp nước (penicilin không bền ở pH 2,5 vì vậy cần thực hiện toàn bộ thao tác chiết trong vòng 6 đến 7 min). Thêm 8 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT) vào lớp ether, lắc 5 min, để tách lớp và gạn lấy lớp nước, kiểm tra pH dung dịch phải bằng 6,0.

**Dung dịch thử (2):** Thêm 20 µl dung dịch penicilinas (TT) vào 2 ml dung dịch thử (1) và ủ ấm ở 37 °C trong 1 h.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg benzylpenicilin natri (TT) trong 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT). Pha loãng 0,25 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng dung dịch đệm pH 2,5 (TT). Lấy 8 ml dung dịch thu được và tiến hành quy trình chiết như với dung dịch thử (1).

**Dung dịch đối chiếu (2):** Thêm 20 µl dung dịch penicilinase (TT) vào 2 ml dung dịch đối chiếu (1) và ủ ấm ở 37 °C trong 1 h.

**Dung dịch mẫu trắng:** Tiến hành như chuẩn bị dung dịch thử (1) nhưng không có chế phẩm.

Đun chảy môi trường dinh dưỡng có công thức dưới đây và cấy vào môi trường chủng vi khuẩn *Kocuria rhizophila* (ATCC 9341) ở nhiệt độ thích hợp để thu được nồng độ  $5 \times 10^4$  vi khuẩn trong 1 ml môi trường, nồng độ chủng vi khuẩn có thể thay đổi miễn là thu được độ nhạy mong muốn và vòng vô khuẩn rõ ràng, sắc nét, có đường kính phù hợp. Đổ môi trường đã cấy chủng vào 5 đĩa petri đường kính 10 cm để tạo thành lớp môi trường có độ dày từ 2 mm đến 5 mm. Có thể đổ môi trường 2 lớp, trong đó chỉ có lớp môi trường phía trên được cấy chủng. Bảo quản các đĩa petri sao cho vi khuẩn không phát triển thêm hoặc bị chết đi và bề mặt của môi trường khô trước khi sử dụng. Với mỗi đĩa petri, đặt 5 ống trụ bằng thép không gỉ có đường kính trong 6 mm lên bề mặt môi trường theo đường tròn đồng tâm với đĩa petri và có bán kính 25 mm. Với mỗi đĩa petri, nhò vào mỗi ống trụ 0,15 ml dung dịch thử (1) và (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2) và mẫu trắng. Ủ ở 30 °C trong ít nhất 24 h. Đo đường kính vòng vô khuẩn tạo thành bằng thiết bị đo có độ chính xác ít nhất 0,1 mm.

Phép thử chỉ có giá trị nếu dung dịch đối chiếu (1) có vòng vô khuẩn rõ ràng, dung dịch đối chiếu (2) và mẫu trắng không có vòng vô khuẩn. Nếu dung dịch thử (1) có vòng vô khuẩn và dung dịch thử (2) không có vòng vô khuẩn, có nghĩa vòng vô khuẩn này do penicilin trong dung dịch thử (1) tạo ra. Trong trường hợp này, đường kính vòng vô khuẩn trung bình của dung dịch thử (1) của 5 đĩa petri phải nhỏ hơn đường kính vòng vô khuẩn trung bình của dung dịch đối chiếu (1) trong cùng điều kiện.

**Môi trường dinh dưỡng (pH 6,0)**

|              |         |
|--------------|---------|
| Pepton       | 5,0 g   |
| Cao nấm men  | 1,5 g   |
| Cao thịt     | 1,5 g   |
| Natri clorid | 3,5 g   |
| Thạch        | 15,0 g  |
| Nước cất     | 1000 ml |

**Ghi chú:**

Tạp chất B: penicilin.

### Thủy ngân

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

**Dung dịch thử:** Thêm vào 1,00 g chế phẩm 10 ml nước và 0,15 ml acid perchloric (TT) và lắc tròn đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 1,0 ml dung dịch amoni

*pyrolidindithiocarbamat 1 % (TT)* đã được rửa 3 lần, mỗi lần bằng cùng thể tích *methyl isobutyl keton (TT)*, rửa ngay trước khi dùng. Trộn đều và thêm 2 ml *methyl isobutyl keton (TT)* và lắc trong 1 min. Pha loãng thành 25,0 ml bằng nước và để yên cho tách lớp, gạn lấy lớp *methyl isobutyl keton*.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan một lượng *thủy ngân oxyd vàng (TT)* tương đương với 0,108 g HgO trong một thể tích nhỏ nhất *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước (dung dịch thu được có nồng độ 100 phần triệu Hg). Chuẩn bị dung dịch đối chiếu tương tự như dung dịch thử nhưng thay chế phẩm bằng một thể tích thích hợp dung dịch chứa 100 phần triệu Hg.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 254 nm, dùng đèn cathod rỗng thủy ngân làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khi - acetylen.

Điều chỉnh thiết bị về 0 bằng lớp *methyl isobutyl keton* thu được bằng cách chuẩn bị một mẫu trắng như với dung dịch thử nhưng không có chế phẩm.

### **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.

### **Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C trong chân không áp suất không quá 0,67 kPa, phosphor pentoxyd).

### **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 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ 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 bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại.

### **Chế phẩm**

Viên nén.

## **PEPSIN**

### ***Pepsinum***

Pepsin là chế phẩm dạng bột chứa men tiêu protein, lấy từ niêm mạc còn tươi của dạ dày lợn, trâu, bò hoặc cừu, tác

dụng trong môi trường acid (pH từ 1 đến 5), phải có hoạt lực không ít hơn 0,5 đơn vị trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Động vật lấy bột pepsin phải đáp ứng các yêu cầu về sức khỏe động vật phù hợp sử dụng cho người và yêu cầu của cơ quan có thẩm quyền.

Phải chỉ ra phương pháp đã dùng để loại bỏ sự nhiễm virus hay các tác nhân gây nhiễm khác.

### **Tính chất**

Bột kết tinh hoặc vô định hình màu trắng hay vàng nhạt, hút ẩm. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %. Dung dịch trong nước có thể hơi đục lơ và có phản ứng acid nhẹ.

### **Định tính**

Trong cối sứ cho 30 mg *fibrin xanh (TT)*, tạo hỗn dịch với 20 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*. Lọc hỗn dịch và rửa giấy lọc với *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* cho đến khi dịch lọc không màu. Chọc thủng giấy lọc và rửa fibrin xanh qua lỗ thủng vào một bình nón bằng 20 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*. Lắc hỗn hợp này trước khi dùng. Hòa tan một lượng chế phẩm không ít hơn 20 đơn vị hoạt lực trong 2 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và điều chỉnh đến pH  $1,6 \pm 0,1$  (dung dịch thử). Cho vào hai ống nghiệm, mỗi ống 4 ml hỗn dịch fibrin được điều chế ở trên. Thêm vào một ống 1 ml dung dịch thử và ống còn lại 1 ml nước (mẫu trắng). Trộn đều các ống và cho vào nồi cách thủy ở 25 °C, lắc nhẹ trong 15 min. Dung dịch mẫu trắng không có màu và dung dịch thử phải có màu xanh.

### **Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,7 kPa; 60 °C; 4 h).

### **Giới hạn nhiễm khuẩn**

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá  $10^3$  CFU/g.

1,0 g chế phẩm không được có *Escherichia coli* và 10 g chế phẩm không được có *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

### **Định lượng**

Hoạt lực của pepsin được xác định bằng cách so sánh lượng peptid không bị tiêu bởi *dung dịch acid trichloroacetic (TT)* và được định lượng bằng cách sử dụng *thuốc thử phosphomolibdotungstic (TT)*, giải phóng từng phút từ cơ chất là dung dịch hemoglobin, với lượng peptid giải phóng từ pepsin đối chiếu với cùng cơ chất và cùng điều kiện. Tránh lắc và làm sủi bọt các dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong quá trình định lượng.

**Dung dịch thử:** Chuẩn bị ngay trước khi dùng một dung dịch chế phẩm chứa 0,5 đơn vị/ml trong *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*. Trước khi pha loãng đến thể tích cần thiết điều chỉnh đến pH  $1,6 \pm 0,1$  nếu cân bằng *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)*.



**Dung dịch chuẩn:** Chuẩn bị dung dịch pepsin chuẩn chứa 0,5 đơn vị/ml trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Trước khi pha loãng điều chỉnh đến pH  $1,6 \pm 0,1$  nếu cần bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Chỉ pha trong vòng 15 min trước khi dùng. Chuẩn bị các cặp ống nghiệm T, T<sub>b</sub>, S<sub>1</sub>, S<sub>1b</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>2b</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>3b</sub> và ống B.

Thêm dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) vào các ống nghiệm như sau:

B: 1,0 ml

S<sub>1</sub> và S<sub>1b</sub>: 0,5 ml

S<sub>2</sub>, S<sub>2b</sub>, T, và T<sub>b</sub>: 0,25 ml

Thêm dung dịch đối chiếu vào các ống nghiệm như sau:

S<sub>1</sub> và S<sub>1b</sub>: 0,5 ml

S<sub>2</sub> và S<sub>2b</sub>: 0,75 ml

S<sub>3</sub> và S<sub>3b</sub>: 1,0 ml

Thêm 0,75 ml dung dịch thử vào ống nghiệm T và T<sub>b</sub>.

Thêm 10,0 ml dung dịch acid trichloroacetic (TT) vào các ống S<sub>1b</sub>, S<sub>2b</sub>, S<sub>3b</sub>, T<sub>b</sub> và B. Trộn đều.

Đặt các ống nghiệm và dung dịch hemoglobin (TT) trong cách thủy ở nhiệt độ  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . Khi nhiệt độ đã cân bằng, thêm 5,0 ml dung dịch hemoglobin (TT) vào ống nghiệm B, S<sub>1b</sub>, S<sub>2b</sub>, S<sub>3b</sub> và T<sub>b</sub>. Trộn đều. Thêm 5,0 ml dung dịch hemoglobin (TT) lần lượt và cách nhau 30 s vào ống nghiệm S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> và T. Trộn đều ngay sau mỗi lần thêm.

Đùng 10 min sau khi thêm dung dịch hemoglobin (TT) dùng phản ứng bằng cách thêm 10,0 ml dung dịch acid trichloroacetic (TT) vào ống S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> và T mỗi lần cách nhau 30 s. Trộn đều.

Lọc các ống nghiệm (thử và trắng) qua giấy lọc thích hợp đã được rửa trước bằng dung dịch acid trichloroacetic 5 %

(TT) sau đó là nước và làm khô. Bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Lấy 3,0 ml mỗi dịch lọc riêng biệt vào ống nghiệm chứa 20 ml nước. Trộn đều.

(Giấy lọc thích hợp là giấy lọc đáp ứng các phép thử sau: Lọc 5 ml dung dịch acid trichloroacetic 5 % (TT) qua một giấy lọc trắng, tròn, đường kính 7 cm. Độ hấp thụ của dịch lọc ở 275 nm (Phụ lục 4.1), dùng dung dịch acid trichloroacetic 5 % (TT) không lọc làm mẫu trắng, phải ít hơn 0,04).

Toàn bộ quá trình trên được ghi ở Bảng A.

Thêm vào mỗi ống nghiệm 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT) và 1,0 ml thuốc thử phosphomolybdotungstic (TT) bắt đầu từ các ống trắng sau là các ống thử theo thứ tự như trên.

Sau 15 min đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>1b</sub>, S<sub>2b</sub>, S<sub>3b</sub>, T và T<sub>b</sub> ở bước sóng 540 nm dùng dịch lọc của ống B làm mẫu trắng.

Hiệu chỉnh độ hấp thụ của dịch lọc từ ống S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> bằng cách lấy độ hấp thụ đo được trừ đi độ hấp thụ dịch lọc S<sub>1b</sub>, S<sub>2b</sub>, S<sub>3b</sub> theo thứ tự.

Vẽ đường cong chuẩn giữa độ hấp thụ đã tính và hoạt lực dung dịch đối chiếu đã dùng.

Xác định hoạt lực của chế phẩm dùng độ hấp thụ của dung dịch thử (T - T<sub>b</sub>) từ đường cong chuẩn và tính toán độ pha loãng.

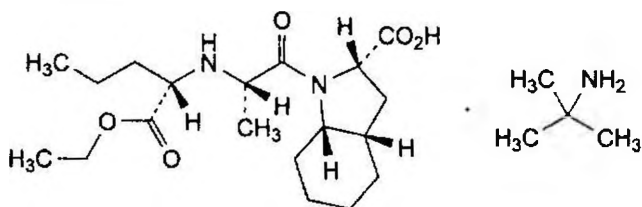
#### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ từ  $2^{\circ}\text{C}$  đến  $8^{\circ}\text{C}$ .

Bảng A

|                                               | Ống nghiệm     |                 |                |                 |                |                 |      |                |      |
|-----------------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|------|----------------|------|
|                                               | S <sub>1</sub> | S <sub>1b</sub> | S <sub>2</sub> | S <sub>2b</sub> | S <sub>3</sub> | S <sub>3b</sub> | T    | T <sub>b</sub> | B    |
| Dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) (ml)   | 0,5            | 0,5             | 0,25           | 0,25            |                |                 | 0,25 | 0,25           | 1,0  |
| Dung dịch đối chiếu (ml)                      | 0,5            | 0,5             | 0,75           | 0,75            | 1,0            | 1,0             |      |                |      |
| Dung dịch thử (ml)                            |                |                 |                |                 |                |                 | 0,75 | 0,75           |      |
| Dung dịch acid trichloroacetic (TT) (ml)      |                | 10,0            |                | 10,0            |                | 10,0            |      | 10,0           | 10,0 |
| Trộn                                          |                | +               |                | +               |                | +               |      | +              | +    |
| Trong cách thủy ở $25^{\circ}\text{C}$        | +              | +               | +              | +               | +              | +               | +    | +              | +    |
| Dung dịch hemoglobin (TT) (ml)                |                | 5,0             |                | 5,0             |                | 5,0             |      | 5,0            | 5,0  |
| Trộn                                          |                | +               |                | +               |                | +               |      | +              | +    |
| Dung dịch hemoglobin (TT) (ml)                | 5,0            |                 | 5,0            |                 | 5,0            |                 | 5,0  |                |      |
| Trộn                                          | +              |                 | +              |                 | +              |                 | +    |                |      |
| Trong cách thủy ở $25^{\circ}\text{C}$ 10 min | +              | +               | +              | +               | +              | +               | +    | +              | +    |
| Dung dịch acid trichloroacetic (TT) (ml)      | 10,0           |                 | 10,0           |                 | 10,0           |                 | 10,0 |                |      |
| Trộn                                          | +              |                 | +              |                 | +              |                 | +    |                |      |
| Lọc                                           | +              | +               | +              | +               | +              | +               | +    | +              | +    |

**PERINDOPRIL *tert*-BUTYLAMIN**  
*tert*-Butylamini Perindoprilum  
 Perindopril Erbumin

C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N

P.t.l: 441,6

Perindopril *tert*-butylamin là 2-methylpropan-2-amin (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hút ẩm nhẹ. Có tính chất đa hình.

Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, tan hoặc hơi tan trong dicloromethan.

**Định tính**

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của perindopril *tert*-butylamin chuẩn. Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong dicloromethan (TT), bay hơi đến khô và dùng cân để đo phổ mới.

B. Trên sắc ký đồ thu được từ phép thử Tạp chất A, dung dịch thử cho một vết có R<sub>f</sub> tương ứng với vết có R<sub>f</sub> lớn hơn trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (*tert*-butylamin).

C. Góc quay cực riêng: Từ -66° đến -69°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Tạp chất A**

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - toluen - methanol (1 : 40 : 60).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của perindopril trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 5 ml dung dịch 1,1 dimethylethylamin 2 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch đối

chiếu (3). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong luồng không khí ẩm sau đó đặt vào bình bão hòa hơi iod trong ít nhất 20 h. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với vết tạp chất A thì không được đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách riêng biệt.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic.

**Tinh khiết đồng phân lập thể**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều các dung môi theo thứ tự sau: Acetonitril - pentanol - dung dịch natri heptansulfonat 0,15 % đã điều chỉnh đến pH 2,0 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid perchloric (TT) và nước (21,7 : 0,3 : 78).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (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 100,0 ml với ethanol 96 % (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể (chứa tạp chất I) trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh octadecylsilyl silica gel hình cầu loại dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột và đoạn trước cột 30 cm: 50 °C

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thời gian cân bằng: Ít nhất 4 h.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của perindopril.

Định tính các pic tạp chất: Dựa vào sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất I. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất I so với pic perindopril (thời gian lưu khoảng 100 min) là 0,9.

Tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất bằng 3 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Tỷ số đỉnh - hõm (H<sub>p</sub>/H<sub>v</sub>) ít nhất bằng 3, trong đó H<sub>p</sub> là chiều cao của đỉnh pic tạp chất I và H<sub>v</sub> là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất I và pic perindopril trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với tạp chất I không được lớn hơn diện tích pic

chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).  
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) (0,1 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với perindopril nhỏ hơn 0,6 hoặc lớn hơn 1,4.

**Ghi chú:**

Tạp chất I: Acid (2*RS*,3*aRS*,7*aRS*)-1-[(2*RS*)-2-[(1*SR*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylic [(±)-1'-*epi*-perindopril].

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Điều chỉnh nước đến pH 2,5 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid *percloric* (TT) và nước.

**Pha động B:** Dung dịch acid *percloric* 0,03 % (tt/tt) trong acetonitril (TT<sub>1</sub>).

Pha các dung dịch sau và dùng ngay sau khi pha hoặc duy trì ở nhiệt độ dưới 10 °C.

**Dung dịch thử:** Hòa tan 60 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 3 mg chất chuẩn perindopril dùng cho định tính pic (chứa các tạp B, E, F, H và K) trong 1 ml pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động A.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* hình cầu loại dùng cho sắc ký (5 μm), có kích thước lỗ xốp 15 nm.

Nhiệt độ cột và đoạn trước cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min)  | Pha động A<br>(%tt/tt) | Pha động B<br>(%tt/tt) |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| 0 – (5 - t)         | 95                     | 5                      |
| (5 - t) – (60 - t)  | 95 → 40                | 5 → 60                 |
| (60 - t) – (65 - t) | 40 → 95                | 60 → 5                 |

Giai đoạn đẳng dòng mô tả ở đây áp dụng cho hệ thống sắc ký có thể tích lưu trú (D) là 2 ml. Nếu D khác 2 ml, điều chỉnh thời gian gradient theo giá trị *t* được tính bằng công thức sau:

$$\frac{D - 2}{\text{Tốc độ dòng}}$$

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu. Định tính các pic tạp chất: dựa vào sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử định tính pic và

sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) để xác định các pic tạp chất B, E, F, H và K.

Thời gian lưu tương đối so với perindopril (thời gian lưu khoảng 25 min): Tạp chất B khoảng 0,68; tạp chất K khoảng 0,72; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất F khoảng 1,6; tạp chất H khoảng 1,8 (có thể phân tách ra 1 hoặc 2 pic).

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỉ số đỉnh – hõm ( $H_p/H_v$ ) ít nhất bằng 3, trong đó  $H_p$  là chiều cao của đỉnh pic tạp chất B và  $H_v$  là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất B và pic tạp chất K.

**Yêu cầu:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất F, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích của pic các tạp chất: Không được quá 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua các 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 B: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-carboxybutyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic (perindoprilat),

Tạp chất E: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-[(1-methylethoxy)carbonyl]butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic,

Tạp chất F: Ethyl (2*S*)-2-[(3*S*,5*aS*,9*aS*,10*aS*)-3-methyl-1,4-dioxo decahydropyrazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-yl]pentanoat,

Tạp chất H: Acid (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-3-cyclohexyl-2-(cyclohexylimino)-4-oxo-5-propylimidazolidin-1-yl]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic,

Tạp chất K: (3*S*,5*aS*,9*aS*,10*aS*)-3-methyldecahydropyrazino[1,2-*a*]indol-1,4-dion.

### Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 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 0,160 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid *percloric* 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid *percloric* 0,1 N (CD) tương đương với 22,08 mg C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Ức chế men chuyển angiotensin.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**VIÊN NÉN PERINDOPRIL *tert*-BUTYLAMIN**

***Tabellae tert-Butylamini perindoprilum***

Là viên nén chứa perindopril *tert*-butylamin.

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 perindopril *tert*-butylamin,**

$C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg perindopril *tert*-butylamin, thêm 10 ml dicloromethan (TT), lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan và ly tâm trong 5 min. Gạn lấy dịch trong và lọc, chiết dịch lọc với 10 ml nước. Để yên tách lớp, gạn lấy lớp nước ở trên và rửa bằng hexan (TT) 2 lần, mỗi lần 10 ml. Bay hơi lớp nước trên cách thủy đến khô và sấy căn ở 60 °C dưới áp suất không quá 0,7 kPa, chú ý không để nhiệt độ bay hơi và sấy lên cao quá. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của căn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của perindopril *tert*-butylamin chuẩn.

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 perindopril *tert*-butylamin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT)

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Định lượng được chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với điều kiện tiến hành như mục Định lượng, thể tích tiêm là 50 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc nếu cần với dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để được dung dịch có nồng độ perindopril *tert*-butylamin 0,004 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg perindopril *tert*-butylamin chuẩn và chuyển vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 150 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT), lắc siêu âm để hòa tan và thêm

cùng dung môi đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT).

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng perindopril *tert*-butylamin,  $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$  so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Độ đồng đều hàm lượng** (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch chuẩn và cách tiến hành thực hiện như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên, nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng nếu cần với pha động để được dung dịch có nồng độ perindopril *tert*-butylamin 0,04 mg/ml.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước được điều chỉnh pH đến 2,0 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid perchloric và nước (34 : 66).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg perindopril *tert*-butylamin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, để nguội và thêm pha động đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

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 20 mg perindopril *tert*-butylamin cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Để nguội và thêm pha động vừa đủ 100 ml, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dung dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic perindopril *tert*-butylamin không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng pic không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng perindopril *tert*-butylamin  $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$  có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$  trong perindopril *tert*-butylamin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

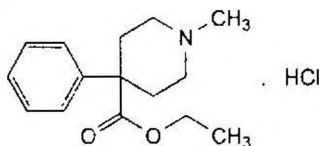
Điều trị tăng huyết áp.

### Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg và 8 mg.

## PETHIDIN HYDROCLORID

*Pethidini hydrochloridum*



$C_{15}H_{21}NO_2.HCl$

P.t.l: 283,8

Pethidin hydroclorid là ethyl-1-methyl-4-phenyl-piperidin-4-carboxylat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{15}H_{21}NO_2.HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất: Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm thì qui trình sản xuất phải được thẩm định để chứng minh giới hạn tạp chất B không quá 0,1 phần triệu.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của pethidin hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 187 °C đến 190 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml ethanol (TT) và thêm 10 ml dung dịch acid picric 1 % (TT). Tủa tinh thể thu được sau khi rửa với nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C chảy trong khoảng 186 °C đến 193 °C. Trộn đều đồng lượng tủa thu được và chế phẩm, xác định điểm chảy của hỗn hợp. Điểm chảy của hỗn hợp phải thấp hơn điểm chảy của tủa ít nhất là 20 °C (Phụ lục 6.7).

D. Thêm 5 ml nước vào 5 ml dung dịch S. Dung dịch này cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 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).

### Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,2 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch này màu vàng. Thêm 0,3 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ), dung dịch chuyển sang đỏ.

### Tạp chất B

Không được quá 10 phần triệu đối với chế phẩm không dùng pha tiêm.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch natri peclorat 4,2 % và dung dịch acid phosphoric 1,16 %, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng triethylamin (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp acetonitril - nước (20 : 80) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 thể tích acetonitril (TT) và 80 thể tích nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp acetonitril - nước (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A (1-methyl-4-phenylpiperidin) trong hỗn hợp acetonitril - nước (20 : 80) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 12,5 mg tạp chất B (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) trong hỗn hợp acetonitril - nước (20 : 80) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp acetonitril - nước (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp acetonitril - nước (20 : 80).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi spherical end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm) với diện tích bề mặt 340 m<sup>2</sup>/g, kích thước lỗ 10 nm và chứa 19 % carbon.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 15             | 80 - 75                 | 20 - 25                 |
| 15 - 31            | 75 - 55                 | 25 - 45                 |
| 31 - 40            | 55                      | 45                      |
| 40 - 41            | 55 - 80                 | 45 - 20                 |
| 41 - 50            | 80                      | 20                      |

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4). Thời gian lưu tương đối so với pethidin (khoảng 24 min): Tạp chất B khoảng 0,66, tạp chất A khoảng 0,68.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ lệ tín hiệu - nhiễu tối thiểu là 10 cho pic đầu tiên và tỷ lệ đỉnh - hõm ( $H_p/H_v$ ) tối thiểu là 4 trong đó  $H_p$  = chiều cao của pic tạp chất B và  $H_v$  = chiều

cao của điểm thấp nhất trên đường cong tách pic này từ tạp chất A.

**Giới hạn:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trong dung dịch đối chiếu (4).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như trong phần Tạp chất B với những thay đổi sau:

Tiến hành sắc ký với 20  $\mu$ l dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

**Giới hạn:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

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

### 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 0,220 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol* (TT), thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) thêm vào giữa 2 điểm uôn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương đương với 28,38 mg  $C_{12}H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$ .

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc giảm đau.

## PHENOBARBITAL

### Phenobarbitalum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Pt.l: 232,2

Phenobarbital là 5-ethyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong *ethanol* 96 %. Tạo thành hợp chất tan trong nước với hydroxyd, carbonat kiềm và với amoniac.

### 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 phenobarbital chuẩn.

B. Xác định điểm chảy (Phụ lục 6.7) của chế phẩm và của hỗn hợp đồng lượng chế phẩm với phenobarbital chuẩn. Điểm chảy của chế phẩm và của hỗn hợp phải ở khoảng 176 °C. Sự khác biệt về điểm chảy của 2 mẫu trên không được quá 2 °C.

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Là lớp dưới của hỗn hợp gồm amoniac - *ethanol* 96 % - *cloroform* (5 : 15 : 80).

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

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 10 mg phenobarbital chuẩn trong *ethanol* 96 % (TT) pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Quan sát ngay bản mỏng 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 dung dịch đối chiếu.

D. Phản ứng đặc trưng của barbiturat có hydro ở nhóm NH không bị thay thế (Phụ lục 8.1).

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT) và 6 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3 phương pháp 2).

### Giới hạn acid

Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 50 ml *nước* trong 2 min, để nguội rồi lọc.

Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) vào 10,0 ml dịch lọc, dung dịch có màu vàng cam. Để chuyển sang màu vàng, thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) sử dụng không được quá 0,1 ml.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 6,60 g *natri acetat* (TT) trong 900 ml *nước*, thêm 3 ml *acid acetic* băng (TT), điều chỉnh đến pH



4,5 bằng acid acetic bằng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước. Trộn 60 thể tích dung dịch thu được và 40 thể tích methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong 5,0 ml methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Trộn 1,0 ml dung dịch thử với 20,0 ml methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 2,0 ml methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của phenobarbital và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của phenobarbital trong 2,0 ml methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 20,0 ml methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,1 lần thời gian lưu của phenobarbital.

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

Thời gian lưu tương đối so với phenobarbital (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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) (0,10 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (5RS)-5-ethyl-2,6-diimino-5-henyltetrahydropyrimidin-4(1H)-on.

Tạp chất B: (5RS)-5-ethyl-6-imino-5-phenyldihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Tạp chất C: 5-methyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion.

### 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 0,200 g chế phẩm trong 40 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 20 ml nước. 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).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 23,22 mg C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

### Loại thuốc

Thuốc an thần nhóm barbiturat.

### Chế phẩm

Cồn thuốc, viên nén.

## VIÊN NÉN PHENOBARBITAL

### Tabellae Phenobarbitali

#### Viên nén Gardenal, Luminal

Là viên nén chứa phenobarbital.

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 phenobarbital, C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 60 mg phenobarbital lắc với 50 ml chloroform (TT) và lọc. Bóc hơi dịch lọc đến khô rồi sấy khô ở 105 °C trong 2 h. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của phenobarbital chuẩn.

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

### Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc đến nồng độ thích hợp bằng đệm borat pH 9,6 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 240 nm. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ

phenobarbital tương đương dung dịch thử pha trong cùng dung môi. Tính hàm lượng phenobarbital hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ phenobarbital trong dung dịch chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenobarbital so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch đệm pH 4,5:** Hòa tan 6,6 g natri acetat (TT) và 3,0 ml acid acetic băng (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH  $4,5 \pm 0,1$  bằng acid acetic băng (TT).

**Pha động:** Dung dịch đệm pH 4,5 - methanol (3 : 2).

**Dung dịch chuẩn nội:** Hòa tan cafein chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và dung dịch đệm pH 4,5 để có nồng độ cafein khoảng 125 µg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng chính xác khoảng 20,0 mg phenobarbital chuẩn trong 15,0 ml dung dịch chuẩn nội, lắc siêu âm nếu cần, lọc.

**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 20 mg phenobarbital, thêm 15,0 ml dung dịch chuẩn nội, lắc siêu âm trong 15 min, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tinh C (3 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic phenobarbital và chất chuẩn nội không được nhỏ hơn 1,2; hệ số đối xứng của pic phenobarbital và pic chuẩn nội không được lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %. Thời gian lưu tương đối của cafein khoảng 0,6 và của phenobarbital là 1,0. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt điều kiện trên.

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

Tính hàm lượng phenobarbital,  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  trong phenobarbital chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

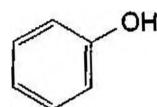
Chống co giật và an thần, gây ngủ.

### Hàm lượng thường dùng

10 mg, 50 mg, 100 mg.

## PHENOL

### Phenolum



$C_6H_6O$

P.t.l: 94,1

Phenol phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 %  $C_6H_6O$ .

### Tính chất

Tinh thể hoặc khối kết tinh không màu hay màu hồng nhạt hoặc vàng nhạt, có mùi đặc trưng, dễ chảy lỏng. Tan trong nước, rất tan trong dicloromethan, ethanol 96 % và glycerin.

### Định tính

A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 2 ml dung dịch amoniac 13,5 M (TT), phải tan hoàn toàn và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Lấy 2 ml dung dịch này, thêm 0,05 ml dung dịch natri hypochlorit (3 % Cl) (TT) xuất hiện màu xanh và màu này đậm dần.

B. Lấy 1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 10 ml nước và 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), xuất hiện màu tím và màu này mất đi khi thêm 5 ml propan-2-ol (TT).

C. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 10 ml nước và 1 ml nước brom (TT) sẽ có tủa màu vàng nhạt.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu  $N_6$  (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Giới hạn acid

Thêm 0,05 ml dung dịch da cam methyl (TT) vào 2 ml dung dịch S. Dung dịch phải có màu vàng.

### Điểm đông đặc

Không được dưới 39,5 °C (Phụ lục 6.6).

### Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Lấy 5,000 g chế phẩm làm bay hơi đến khô trên cách thủy và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

### Định lượng

Hòa tan 2,000 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi. Chuyển 25,0 ml dung dịch thu được vào 1 bình thủy tinh có nút mài. Thêm 50,0 ml dung dịch brom 0,1 N (CĐ) và 5 ml acid hydrocloric (TT). Đậy bình và để 30 min (thỉnh thoảng lắc), sau đó để yên 15 min nữa. Thêm 5 ml dung dịch kali iodid 20 % (TT), lắc và chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) cho đến màu vàng nhạt. Thêm 0,5 ml dung dịch hồ tinh bột

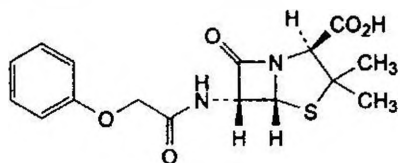
(TT) và 10 ml *cloroform* (TT), tiếp tục vừa chuẩn độ vừa lắc mạnh. Song song làm mẫu trắng.  
1 ml *dung dịch brom 0,1 N* (CD) tương đương với 1,569 mg  $C_6H_6O$ .

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Sát trùng, bảo quản chống nhiễm khuẩn, chống ngứa.

**PHENOXYMETHYLPENICILIN*****Phenoxymethylpenicillinum***

$C_{16}H_{18}N_2O_5S$

P.t.l: 350,4

Phenoxymethylpenicilin là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxycetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ trong môi trường có chứa tiền chất thích hợp, hay bằng các phương pháp khác. Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin phải từ 95,0 % đến 100,5 %, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Rất khó tan trong nước, 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 phenoxymethylpenicilin chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử pH.

C. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

D. Phản ứng B trong phép thử Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

**pH**

Từ 2,4 đến 4,0 (Phụ lục 6.2)

Lắc 50 mg chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyl* (TT) để tạo thành hỗn dịch.

**Góc quay cực riêng**

Từ +186° đến +200° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *butanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Tạp chất liên quan**

Không được quá 1,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

*Điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu và các dung dịch đối chiếu:* Giống như ở phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Chuẩn bị ngay trước khi dùng. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

*Cách tiến hành:*

Tiêm dung dịch đối chiếu (4), tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động giống như phần Định lượng cho đến khi pic của phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để thu được tỷ lệ tín hiệu/nhiều ít nhất bằng 3. Tiêm dung dịch đối chiếu (5). Tiêm dung dịch thử, đặt chương trình pha động sao cho ban đầu rửa giải với pha động đẳng dòng giống như trên. Sau khi phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột, ngay lập tức thay đổi tỷ lệ pha động theo chương trình sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) | Ghi chú             |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| 0 - 20             | 60 → 0                  | 40 → 100                | Gradient tuyến tính |
| 20 - 35            | 0                       | 100                     | Đẳng dòng           |
| 35 - 50            | 0 → 60                  | 100 → 40                | Cân bằng cột        |

Tiêm dung môi pha mẫu, tiến hành sắc ký giống như với dung dịch thử để thu được sắc ký đồ mẫu trắng.

*Giới hạn:* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào, trừ các pic tương ứng với mẫu trắng và pic của 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin, không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (5).

**4-Hydroxyphenoxymethylpenicilin**

Không được quá 4,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Định lượng.

**Nước**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - *methanol* - *nước* (10 : 30 : 60).

*Pha động B:* Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - *nước* - *methanol* (10 : 35 : 55).

*Dung môi pha mẫu:* Thêm 500 ml *nước* vào 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M* (TT), lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,84 %* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

*Dung dịch thử:* Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 55,0 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 4,0 mg 4-hydroxy-phenoxymethylpenicilin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 10 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn và 10 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml với dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (5):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml với dung môi pha mẫu.

**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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:** Cân bằng cột với pha động là hỗn hợp pha động A và pha động B (60 : 40). Tiêm dung dịch đối chiếu (3). Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính ít nhất phải bằng 6,0 (điều chỉnh tỷ lệ giữa pha động A và pha động B nếu cần thiết) và tỷ số phân bố khối lượng ( $D_m$ ) của pic thứ hai (phenoxymethylpenicilin) phải từ 5,0 đến 7,0. Tiêm riêng biệt dung dịch đối chiếu (1) sáu lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic không được lớn hơn 1,0 %.

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxy-phenoxymethylpenicilin dựa vào diện tích pic đáp ứng. Nồng độ phenoxymethylpenicilin trong dung dịch chuẩn bằng nồng độ phenoxymethylpenicilin kali nhân với 0,902.

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN PENICILIN V

### *Tabellae Phenoxymethylpenicillini*

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin.

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 phenoxymethylpenicilin,**  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 80 mg phenoxymethylpenicilin với 5 ml methanol (TT) trong

binh định mức 250 ml, thêm nước đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dịch lọc phải có các cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.

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

### Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4).

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

**Pha động:** Nước - acetonitril - acid acetic băng (650 : 350 : 5,75).

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400 000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (30 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3 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: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 1800 đĩa lý thuyết, hệ số phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phenoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt điều kiện trên.

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

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  trong phenoxymethylpenicilin chuẩn.

#### Bảo quản

Tránh ẩm và ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

#### Loại thuốc

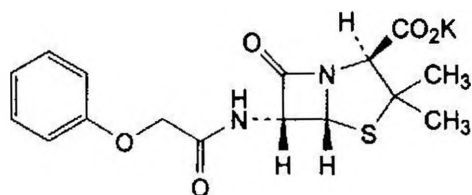
Kháng sinh nhóm penicilin.

#### Hàm lượng thường dùng

200 000 đơn vị (IU); 400 000 đơn vị (IU).

### PHENOXYMETHYLPENICILIN KALI

*Phenoxymethylpenicillinum kalicum*



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$

P.t.l: 388,5

Phenoxymethylpenicilin kali là muối kali của acid (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxycetyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ trong môi trường có chứa tiền chất thích hợp, hay bằng các phương pháp khác. Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin kali và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin kali phải từ 95,0 % đến 100,5 %, tính theo chế phẩm khan.

#### Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

#### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, 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 của phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Phản ứng B trong phép thử Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion kali (Phụ lục 8.1)

#### pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2)

Hòa tan 100 mg chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

#### Góc quay cực riêng

Từ +215° đến +230° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

#### Tạp chất liên quan

Không được quá 1,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu và các dung dịch đối chiếu: Giống như ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Chuẩn bị ngay trước khi dùng. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (4), tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động giống như phần định lượng cho đến khi pic của phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để thu được tỷ lệ tín hiệu/độ nhiễu ít nhất bằng 3. Tiêm dung dịch đối chiếu (5). Tiêm dung dịch thử, đặt chương trình pha động sao cho ban đầu rửa giải với pha động đẳng dòng giống như trên. Sau khi phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột, ngay lập tức thay đổi tỷ lệ pha động theo chương trình sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) | Ghi chú             |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| 0 - 20             | 60 → 0                  | 40 → 100                | Gradient tuyến tính |
| 20 - 35            | 0                       | 100                     | Đẳng dòng           |
| 35 - 50            | 0 → 60                  | 100 → 40                | Cân bằng cột        |

Tiêm dung môi pha mẫu, tiến hành sắc ký giống như với dung dịch thử để thu được sắc ký đồ mẫu trắng.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào, trừ các pic chính và pic của 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin, không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (5).

#### 4-Hydroxyphenoxymethylpenicilin kali

Không được quá 4,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như ở phần Định lượng.

#### Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).

**Pha động B:** Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - nước - methanol (10 : 35 : 55).

**Dung môi pha mẫu:** Thêm 500 ml nước vào 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT), lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,84 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

**Dung dịch thử:** Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 50,0 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 4,0 mg 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 10 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn và 10 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (5):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:** Cân bằng cột với pha động là hỗn hợp pha động A và pha động B (60 : 40).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic chính ít nhất là 6,0 (điều chỉnh tỷ lệ giữa pha động A và pha động B nếu cần thiết) và tỷ số phân bố khối lượng ( $D_m$ ) của pic thứ hai (phenoxymethylpenicilin) phải từ 5,0 đến 7,0. Tiêm riêng biệt dung dịch đối chiếu (1) sáu lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic không được lớn hơn 1,0 %.

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin kali và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin dựa vào diện tích pic đáp ứng. Hàm lượng 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin kali bằng hàm lượng 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin nhân với hệ số hiệu chỉnh được cung cấp kèm theo chất đối chiếu.

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

### Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

## VIÊN NÉN PENICILIN V KALI

### Tabellae Phenoxymethylpenicillini Kalii

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin kali.

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 phenoxymethylpenicilin,**  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg phenoxymethylpenicilin với khoảng 200 ml nước trong bình định mức 250 ml, thêm nước đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.

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

C. Đốt 0,5 g bột viên, rồi nung đến gần tro màu trắng. Để nguội, thêm vào cần 5 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT). Đun sôi, để nguội, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng B của ion kali (Phụ lục 8.1).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).

(Đùng 0,5 g bột viên đã nghiền mịn, sấy 3 h trong chân không, ở 60 °C).

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,0 (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  trong mẫu chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Nước - acetonitril - acid acetic băng (650 : 350 : 5,75).

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.



**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400 000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (30 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3 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: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin không được ít hơn 1800 đĩa lý thuyết, hệ số phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phenoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt các điều kiện trên. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

#### Bảo quản

Tránh ẩm và ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

#### Loại thuốc

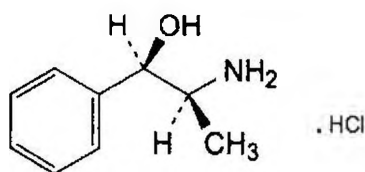
Kháng sinh nhóm penicilin.

#### Hàm lượng thường dùng

200 000 đơn vị (IU); 400 000 đơn vị (IU).

### PHENYLPROPANOLAMIN HYDROCLORID

#### *Phenylpropanolamini hydrochloridum*



và đồng phân đối quang

$C_9H_{13}NO.HCl$

P.t.l: 187,7

Phenylpropanolamin hydroclorid là (1*RS*,2*SR*)-2-amino-1-phenylpropan-1-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,5 %  $C_9H_{13}NO.HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

#### Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong dicloromethan.

#### 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 phenylpropanolamin hydroclorid chuẩn. Xác định dưới dạng đĩa nên không cần kết tinh lại.

B. Điểm chảy từ 194 °C đến 197 °C (Phụ lục 6.7).

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

D. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT) và 0,3 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), xuất hiện màu tím. Thêm 2 ml ether (TT) và lắc, có tủa màu tím tạo thành giữa 2 lớp dung dịch.

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 1,25 g chế phẩm trong nước 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).

#### Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch có màu vàng. Thêm 0,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD), dung dịch có màu đỏ.

#### Tạp chất liên quan

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

**Bản mỏng:** Silica gel H.

**Dung môi khai triển:** Amoniac - ethanol 96 % - butanol (6 : 24 : 70).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong ethanol 96 % (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 ethanol 96 % (TT).

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 20 mg phenylpropanolamin hydroclorid chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml bằng ethanol 96 % (TT).

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 20 mg norpseudoephedrin hydroclorid chuẩn trong ethanol 96 % (TT), thêm 1 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 10 ml bằng ethanol 96 %.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 60 mg amoni clorid (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Trước khi chấm sắc ký, phun lên bản mỏng dung dịch natri tetraborat 2 % (8 ml cho bản mỏng kích thước 10 cm × 20 cm). Để khô bản mỏng dưới một luồng khí lạnh trong 30 min. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên thành dải có kích thước 10 mm × 3 mm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sấy khô bản mỏng dưới một luồng khí ẩm đến khi dung môi bay hết, để nguội. Phun dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol 96 % và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào, ngoài vết chính và vết tương ứng với amoni clorid, không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ rệt.

### Phenylpropanonamin

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 283 nm không được lớn hơn 0,10.

### Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4).

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành theo phương pháp 1. 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).

### Tro sulfat

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

### Định lượng

Hòa tan 0,1500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) và 50 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 18,77 mg  $C_9H_{13}NO \cdot HCl$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

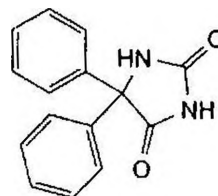
Thuốc giống thần kinh giao cảm.

### Chế phẩm

Viên nén, nang phối hợp.

## PHENYTOIN

### Phenytoinum



$C_{15}H_{12}N_2O_2$

P.t.l: 252,3

Phenytoin là 5,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

### Định tính

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

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 20 ml nước.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Giới hạn acid - kiềm

Thêm 45 ml nước vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi khoảng 2 min, để nguội và lọc. Rửa phễu lọc bằng nước không có carbon dioxyd (TT), gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 50 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,15 ml dung dịch đỏ methyl (TT), lượng dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) cần dùng để làm màu của chỉ thị chuyển sang màu đỏ không quá 0,5 ml.

Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol (TT), lượng dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) cần dùng để làm màu của chỉ thị chuyển sang màu xanh lam không quá 0,5 ml.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol (TT)<sub>1</sub> - acetonitril TT<sub>1</sub> - dung dịch đệm amoni dihydrophosphat 0,575 % đã được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (20 : 35 : 45).

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

Dung dịch đối chiếu (1): 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 đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg 2,2-diphenylglycin (TT) (tạp chất C) trong 100,0 ml pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 10 mg phenytoin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất D và E) trong pha động, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**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 4 lần thời gian lưu của phenytoin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenytoin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với phenytoin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của tạp chất E ít nhất là 3,5.

**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 D là 1,7; tạp chất E là 1,4.

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Diphenylmethanon (benzophenon).

Tạp chất B: Diphenylethandion (benzil).

Tạp chất C: Acid amino(diphenyl)acetic (2,2-diphenylglycin).

Tạp chất D: 3a,6a-diphenyltetrahydroimidazo[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)-dion.

Tạp chất E: Acid (carbamoylamino)(diphenyl)acetic.

Tạp chất F: 5-(4-methylphenyl)-5-phenylimidazolidin-2,4-dion.

### Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 g chế phẩm 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; 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 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *dimethylformamid* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri methoxyd 0,1 M (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri methoxyd 0,1 M (CD) tương đương với 25,23 mg  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

### Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

## VIÊN NÉN PHENYTOIN

### Tabellae Phenytoini

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa phenytoin natri. 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 phenytoin natri**,  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g phenytoin natri, thêm 10 ml nước (TT), lắc trong 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 2 ml dịch lọc A, thêm vài giọt dung dịch thủy ngân (II) clorid 5 % (TT), xuất hiện tủa trắng không tan trong dung dịch amoniac 10 % (TT).

B. Lấy 0,5 ml dịch lọc A, cho bay hơi đến khô. Cẩn thận được cho phản ứng ngọn lửa của ion natri (Phụ lục 8.1).

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) về vị trí, màu sắc và kích thước.

### Tạp chất liên quan

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Propan-2-ol - cloroform - amoniac 13,5 M (45 : 45 : 10).*

*Dung dịch thử (1):* Lắc kỹ một lượng bột viên chứa 0,2 g phenytoin natri với 5 ml *methanol* (TT) làm ẩm trên cách thủy, lắc và lọc. Sử dụng dịch lọc.

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

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch benzophenon chuẩn 0,020 % trong *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (3):* Dung dịch phenytoin natri chuẩn 0,4 % trong *methanol* (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, làm khô các vết bằng luồng không khí lạnh trong 2 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy khô ở 80 °C trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với benzophenon không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 500 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, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng 258 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch phenytoin natri chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml. Tính hàm lượng phenytoin natri, C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> của dung dịch chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenytoin natri so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

#### Định lượng

Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g phenytoin natri vào bình gạn, thêm 25 ml nước (TT), lắc trong 10 min. Thêm 50 ml ether (TT) và 10 giọt dung dịch xanh bromophenol (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD), lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu xám lam. Chuyển lớp nước vào bình nón nút mài, rửa lớp ether với 5 ml nước. Gộp dịch rửa vào lớp nước trong bình nón, thêm 20 ml ether (TT), tiếp tục chuẩn độ với dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD), lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu lục nhạt.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD) tương đương với 27,43 mg C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>.

#### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

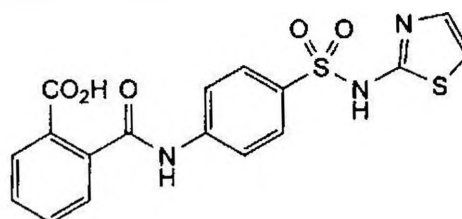
Chống động kinh.

#### Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg.

### PHTHALYLSULFATHIAZOL

#### Phthalylsulfathiazolum



C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Pt.I: 403,4

Phthalylsulfathiazol là acid 2-[[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl)phenyl]carbonyl]benzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

#### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ánh vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid, khó tan trong aceton và ethanol 96 %.

#### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, 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 phthalylsulfathiazol chuẩn.

B. Lấy 1 g chế phẩm, thêm 8,5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), đun sôi hồi lưu trong 30 min. Để nguội, thêm 17,5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Lắc mạnh và lọc. Trung hòa dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Lọc, rửa tủa bằng nước. Kết tinh lại tủa trong nước và sấy khô tinh thể ở 100 °C đến 105 °C. Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được từ 200 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7).

C. Lấy 0,1 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm, thêm 3 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và 0,5 g bột kẽm (TT). Khi được tạo thành làm đen giấy tím chỉ (II) acetat (TT).

D. Lấy khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 0,5 g resorcinol (TT) và 0,3 ml acid sulfuric (TT), đun nóng trên cách thủy cho đến khi hỗn hợp đồng nhất. Để nguội, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), lắc đều, hỗn hợp có màu đỏ nâu. Pha loãng 0,1 ml hỗn hợp thu được thành 25 ml bằng

**nước.** Dung dịch có huỳnh quang xanh lục đậm, mất đi khi acid hóa dung dịch.

E. Hòa tan khoảng 10 mg tinh thể thu được từ phản ứng định tính B trong 200 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*. 2 ml dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1) với kết tủa màu cam.

#### **Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL<sub>5</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

#### **Giới hạn acid**

Lấy 2,0 g chế phẩm, thêm 20 ml nước, lắc trong 30 min và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị. Không được dùng quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)* để làm chuyển màu của chỉ thị.

#### **Sulfathiazol và các amin thơm bậc một**

Hòa tan 5 mg chế phẩm trong hỗn hợp đã được làm lạnh đến 15 °C gồm 3,5 ml nước, 6 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và 25 ml *ethanol 96 % (TT)*. Nhúng ngay vào nước đá và thêm 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %*. Để yên 3 min, thêm 2,5 ml *dung dịch acid sulphamic 4 %* và để yên trong 5 min. Thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,4 %* và pha loãng thành 50 ml với nước, thu được dung dịch thử.

Song song chuẩn bị dung dịch chuẩn: Lấy 1 ml dung dịch có chứa 10 mg sulfathiazol chuẩn và 0,5 ml *acid hydrochloric (TT)* trong 100 ml; thêm 2,5 ml nước, 6 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và 25 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Tiến hành tương tự như với dung dịch thử.

Độ hấp thụ ánh sáng tại bước sóng 550 nm (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.

#### **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 chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

#### **Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).  
(1,00 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 0,300 g chế phẩm trong 40 ml *dimethylformamid (TT)*, thêm 0,2 ml *dung dịch thymolphthalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)* cho đến khi màu của chỉ thị chuyển sang màu xanh lam. Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)* tương đương với 20,17 mg  $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ .

#### **Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

#### **Loại thuốc**

Kháng khuẩn.

#### **Chế phẩm**

Viên nén

### **VIÊN NÉN PHTHALYLSULFATHIAZOL**

#### **Tabellae Phthalylsulfathiazoli**

Là viên nén chứa phthalylsulfathiazol.

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 phthalylsulfathiazol**,  $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

#### **Định tính**

Chiết một lượng bột viên tương ứng với 1,5 g phthalylsulfathiazol với 60 ml *acetone (TT)* nóng, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Sấy cần ở 105 °C, dùng cần thu được để thử các phản ứng sau:

A. Cần thu được phải cho phản ứng D quy định trong phần định tính của chuyên luận "Phthalylsulfathiazol".

B. Lấy 1 g cần, thêm 8,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 30 min. Để nguội và thêm 17,5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*. Lắc kỹ và lọc. Trung hòa dịch lọc bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Lọc, rửa tủa bằng nước. Kết tinh lại bằng nước và sấy các tinh thể thu được ở 100 °C đến 105 °C. Hòa tan 10 mg tinh thể trong 200 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, 2 ml dung dịch thu được cho phản ứng định tính của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1) với tủa vàng hình thành.

C. Lấy 10 mg cần, thêm 20 mg *phenol (TT)* và 3 giọt *acid sulfuric đậm đặc (TT)*, đun đến khi hỗn hợp có màu nâu. Để nguội, thêm 20 ml nước và kiểm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, có màu hồng xuất hiện (phản ứng phân biệt với sucinylsulfathiazol).

#### **Sulfathiazol**

Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 7,5 mg phthalylsulfathiazol trong một hỗn hợp gồm 25 ml *ethanol 96 % (TT)*, 6 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và 3,5 ml nước đã được làm lạnh trước đến 15 °C rồi lọc. Làm lạnh ngay dịch lọc trong nước đá và thêm vào dịch lọc 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %*, trộn đều và để yên trong 3 min. Thêm 2,5 ml *dung dịch acid sulfamic 4 %*, để yên tiếp trong 5 min. Thêm 1 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,4 %* và pha loãng đến vừa đủ 50 ml với nước. Độ hấp thụ (Phụ

lực 4.1) của dung dịch thu được ở 550 nm không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời, trong cùng điều kiện như sau: Dùng một hỗn hợp gồm 25 ml ethanol 96 % (TT), 2 ml nước, 6 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và 1,5 ml dung dịch được chuẩn bị bằng cách hòa tan 10 mg sulfathiazol và 0,5 ml acid hydrocloric đậm đặc (TT) trong nước vừa đủ 100 ml. Làm lạnh ngay hỗn hợp thu được trong nước đá, thêm vào hỗn hợp 1 ml dung dịch natri nitrit 0,25 %, trộn đều và để yên trong 3 min. Tiến hành như trên, bắt đầu từ "Thêm 2,5 ml dung dịch acid sulfamic 4 % ..."

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g phthalylsulfathiazol, cho vào một bình cầu nhỏ, thêm 20 ml acid hydrocloric đậm đặc (TT) và 10 ml nước rồi đun sôi dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 1 h. Dùng 20 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) chuyển toàn bộ lượng chất lỏng trong bình thủy phân sang một cốc dung tích 200 ml. Tiến hành chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4). 1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CD) tương đương với 40,34 mg  $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ .

### Bảo quản

Đựng trong chai lọ nút kín. Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng khuẩn.

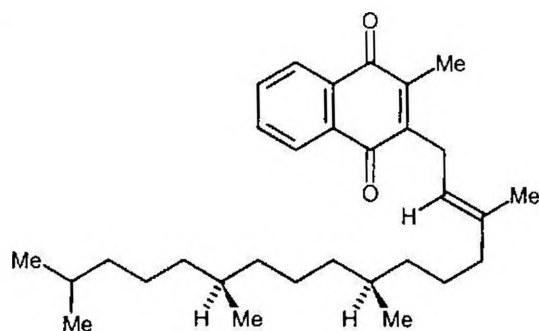
### Hàm lượng thường dùng

500 mg.

## PHYTOMENADION

### Phytomenadionum

Vitamin K<sub>1</sub>



$C_{31}H_{46}O_2$

P.t.l: 450,71

Phytomenadion là hỗn hợp của 2-methyl-3-[(2E)-(7R,11R)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]naphthalen-1,4-dion (trans-phytomenadion), 2-methyl-3-[(2Z)-(7R,11R)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]naphthalen-1,4-dion (cis-phytomenadion) và 2,3-epoxy-2-methyl-3-

[(2E)-(7R,11R)-3,7,11,15-tetramethyl hexadec-2-enyl]-2,3-dihydronaphthalen-1,4-dion (trans-epoxyphytomenadion). Chứa không quá 4,0 % trans-epoxyphytomenadion và không ít hơn 75,0 % trans-phytomenadion. Tổng của 3 thành phần không được ít hơn 97,0 % và không được nhiều hơn 103,0 %.

### Tính chất

Chất lỏng dạng dầu nhớt, trong và màu vàng hoặc vàng cam, không mùi.

Đễ tan trong ether, iso octan, cloroform và dầu béo. Hơi tan trong ethanol 96 % và methanol, thực tế không tan trong nước. Nó bị phân hủy dần dần và bị sẫm màu do ánh sáng. Chỉ số khúc xạ khoảng 1,526.

### Định tính

Tiến hành nhanh chóng và tránh tác động của ánh sáng.

A. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong trimethylpentan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ bước sóng 275 nm đến 340 nm cho hấp thụ cực đại ở 327 nm và cực tiểu ở 285 nm. A (1 %; 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 67 đến 73.

Pha loãng tiếp 10,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml với trimethylpentan (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ bước sóng 230 nm đến 280 nm, cho 4 hấp thụ cực đại ở 243 nm, 249 nm, 261 nm và 270 nm.

B. Trong phần Menadion và các tạp chất liên quan khác, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10 ml methanol (TT) và thêm 1 ml dung dịch kali hydroxyd 20 % trong methanol, màu xanh lục xuất hiện và trở nên tím đỏ khi đun nóng trong cách thủy ở 40 °C và sau đó chuyển sang màu nâu đỏ.

### Độ trong của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong trimethylpentan (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

### Chỉ số acid

Không quá 2,0 (Phụ lục 7.2).

Dùng 2,00 g chế phẩm.

### Menadion và các tạp chất liên quan khác

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - toluen (20 : 80).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong cyclohexan (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 cyclohexan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg phytomenadion chuẩn trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.



**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng *cyclohexan* (TT).

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 4,0 mg *menadion* (TT) trong *cyclohexan* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

**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 trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và phun dung dịch *acid phosphomolybdic* 10 % trong *ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất cứ vết nào tương ứng *menadion* không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %); bất cứ vết nào, khác vết chính và vết tương ứng với *menadion*, không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Bỏ qua bất cứ vết nào nằm dưới vết chính và không tách hoàn toàn khỏi vết chính.

### 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).

**Pha động:** Octanol - di-isopropyl ether - heptan (0,67 : 3,3 : 1000)

**Dung dịch thử:** Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 15,0 mg *phytomenadion* chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 15,0 mg *phytomenadion* chuẩn và 4,0 mg *trans-epoxyphytomenadion* chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *spherical silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm) với lỗ xốp 8 nm.

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

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính ít nhất bằng 50 % của thang đo.

Phép thử chỉ có giá trị khi thứ tự rửa giải của các pic là *trans-epoxyphytomenadion*, *cis-phytomenadion* và *trans-phytomenadion*. Tiến hành tiêm dung dịch đối chiếu (1) 6 lần. Phép định lượng chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đồng phân *trans* nhỏ hơn 1,0 % và độ phân giải giữa pic tương ứng với *trans-phytomenadion* và *cis-phytomenadion* ít nhất là 2,5. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), tính toán nồng độ phần trăm của *trans-phytomenadion*, *cis-phytomenadion* và *trans-epoxyphytomenadion* theo các công thức sau:

$$\text{Trans-phytomenadion} = \frac{m' \times A'_{\text{trans}} \times S_{\text{trans}}}{m \times S'_{\text{trans}}}$$

$$\text{Cis-phytomenadion} = \frac{m' \times A'_{\text{cis}} \times S_{\text{cis}}}{m \times S'_{\text{cis}}}$$

$$\text{Trans-epoxyphytomenadion} = \frac{m' \times A'_{\text{epoxy}} \times S_{\text{epoxy}}}{m \times S'_{\text{epoxy}}}$$

Trong đó:

$m'$  là khối lượng (mg) chất chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1);

$m$  là khối lượng (mg) chế phẩm trong dung dịch thử;

$A'_{\text{trans}}$  là hàm lượng (%) *trans-phytomenadion* trong *phytomenadion* chuẩn;

$A'_{\text{cis}}$  là hàm lượng (%) *cis-phytomenadion* trong *phytomenadion* chuẩn;

$A'_{\text{epoxy}}$  là hàm lượng (%) *trans-epoxyphytomenadion* trong *phytomenadion* chuẩn;

$S_{\text{trans}}$  là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans* trong sắc ký đồ của dung dịch thử;

$S_{\text{cis}}$  là diện tích pic tương ứng với đồng phân *cis* trong sắc ký đồ của dung dịch thử;

$S_{\text{epoxy}}$  là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans-epoxyphytomenadion* trong sắc ký đồ của dung dịch thử;

$S'_{\text{trans}}$  là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans* trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1);

$S'_{\text{cis}}$  là diện tích pic tương ứng với đồng phân *cis* trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1);

$S'_{\text{epoxy}}$  là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans-epoxyphytomenadion* trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc tương tự vitamin K.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

### VIÊN NÉN PHYTOMENADION

#### *Tabellae Phytomenadioni*

Là viên nén nhai hay ngậm chứa *phytomenadion*.

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 *phytomenadion*,  $C_{31}H_{46}O_2$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg *phytomenadion* với 50 ml *ethanol* (TT), khoảng 1 h, để lắng. Lấy 5 ml dịch

trong cho vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch A trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở bước sóng 328 nm và cực tiểu ở bước sóng 292 nm.

Tiếp tục pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch A với lượng *ethanol* (TT) vừa đủ để được dung dịch phytomenadion 0,001 %. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở các bước sóng 245 nm, 249 nm, 263 nm và 271 nm, cực tiểu ở các bước sóng 256 nm và 266 nm.

### Độ rã

Yêu cầu về độ rã không áp dụng cho viên nén phytomenadion.

### Menadion

Không được quá 1,0 %

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>*

Dung môi khai triển: *Methanol - ether - cyclohexan* (1 : 20 : 80).

*Dung dịch thử:* Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 50 mg phytomenadion trong 5 ml *ethanol* (TT) bằng cách lắc siêu âm khoảng 5 min, thêm 15 ml 2,2,4-trimethylpentan (TT), lắc khoảng 1 min, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch 0,0025 % menadion trong 2,2,4-trimethylpentan (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất cứ vết phụ nào tương ứng với vết của menadion không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp nước - *ethanol* 96 % (5 : 95).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch phytomenadion chuẩn 0,01 % trong pha động.

*Dung dịch thử:* Lấy 20 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần), cân tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg phytomenadion, thêm 5 ml *dung dịch amoniac* 0,5 M (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min. Thêm 90 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc siêu âm khoảng 10 min, lắc cơ học khoảng 10 min và thêm *ethanol* 96 % (TT) vừa đủ 100,0 ml, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (20 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

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, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng phytomenadion, C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> của phytomenadion chuẩn.

### Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

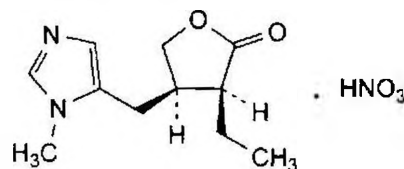
Vitamin (nhóm K).

### Hàm lượng thường dùng

2 mg, 5 mg, 10 mg.

### PILOCARPIN NITRAT

#### *Pilocarpini nitras*



C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HNO<sub>3</sub>

P.t.l: 271,3

Pilocarpin nitrat là (3*S*,4*R*)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on nitrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HNO<sub>3</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Bị phân hủy dưới ánh sáng.

Đễ tan trong nước, hơi tan trong *ethanol* 96 %.

Cháy ở khoảng 174 °C kèm theo phân hủy.

### 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 của pilocarpin nitrat chuẩn.

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid* (1 : 14 : 85).

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

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 10 mg pilocarpin nitrat chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min, để nguội. Phun thuốc thử Dragendorff (TT) lên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

D. Chế phẩm cho phản ứng của nitrat (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 dioxyd (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

### pH

Từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

### Góc quay cực riêng

Từ +80° đến +83° tính theo chế phẩm đã làm khô (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:** Methanol-acetonitril-dung dịch tetrabutylamino dihydrophosphat 0,679 g/l được điều chỉnh đến pH 7,7 bằng dung dịch amoniac 2 M (55 : 60 : 885).

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

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

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 5,0 mg pilocarpin nitrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Thêm 0,1 ml amoniac (TT) vào 5 ml dung dịch thử và đun nóng trên cách thủy trong 30 min, để nguội và pha loãng thành 25 ml bằng nước. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng nước. Chủ yếu acid pilocarpic (tạp chất B) được tạo thành.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm) có kích thước lỗ 10 nm và carbon chiếm 19 %.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

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

Thứ tự rửa giải: Tạp chất B, tạp chất C, tạp chất A, pilocarpin.

Thời gian lưu của pilocarpin khoảng 20 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của pilocarpin ít nhất là 1,6.

**Giới hạn:**

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Tổng diện tích pic tạp chất A và B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A và B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Bỏ qua pic của ion nitrat với thời gian lưu tương đối so với pilocarpin khoảng 0,3.

**Ghi chú:**

Tạp chất A: (3R,4R)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]dihydrofuran-2(3H)-on (isopilocarpin).

Tạp chất B: Acid (2S,3R)-2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)butanoic (acid pilocarpic).

Tạp chất C: Acid (2R,3R)-2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)butanoic (acid isopilocarpic).

### Clorid

Không được quá 70 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Dùng 15 ml dung dịch S để thử.

### Sắt

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

Dùng 10 ml dung dịch S để thử. Dùng 5 ml dung dịch sắt mẫu 1 phần triệu Fe (TT) và 5 ml nước 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).

### 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 30 ml acid acetic khan (TT). 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 27,13 mg C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HNO<sub>3</sub>.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kích thích hệ cholinergic. Điều trị glôcôm.

**Chế phẩm**

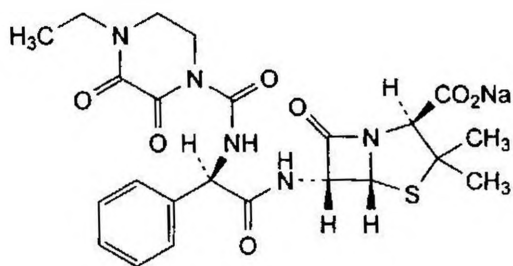
Dung dịch nhỏ mắt.

Ghi chú

Dạng muối pilocarpin hydroclorid có cùng tác dụng và công dụng như pilocarpin nitrat.

**PIPERACILIN NATRI**

*Piperacillinum natrium*



$C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$

P.t.l: 539,5

Piperacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-[[*(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)*carbonyl]amino]-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 %  $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$ , tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

**Tính chất**

Bột màu trắng hay gần như trắng, dễ hút ẩm.

Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong ethyl acetat.

**Định tính**

A. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước, thêm 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và 5 ml ethyl acetat (TT), khuấy rồi để yên 10 min trong nước đá. Lọc hút chân không qua phễu lọc thủy tinh xốp (cỡ 40). Lấy phần tinh thể, rửa với 5 ml nước và 5 ml ethyl acetat (TT), sấy ở 60 °C trong 60 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của piperacilin chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (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 dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 430 nm không được quá 0,10 (Phụ lục 4.1).

**pH**

Dung dịch S phải có pH từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Góc quay cực riêng**

Từ +175° đến +190°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước 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: Trộn đều 576 ml nước, 200 ml dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 3,12 % và 24 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (TT) 8 %, điều chỉnh đến pH 5,5 nếu cần bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), thêm 200 ml acetonitril (TT), lắc đều.

Pha động B: Trộn đều 126 ml nước, 200 ml dung dịch natri dihydrophosphat 3,12 % và 24 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 8 %, điều chỉnh đến pH 5,5 nếu cần bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), thêm 650 ml acetonitril (TT), lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - dung dịch natri dihydrophosphat 3,12 % (25 : 75).

Dung dịch thử: Chuẩn bị ngay trước khi dùng, hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg piperacilin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10,0 mg piperacilin chuẩn và 10,0 mg ampicilin khan chuẩn (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min)            | Pha động A<br>(%) | Pha động B<br>(%) |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| 0 - $t_R$                     | 88                | 12                |
| $t_R$ - ( $t_R$ + 30)         | 88 → 0            | 12 → 100          |
| ( $t_R$ + 30) - ( $t_R$ + 45) | 0 → 88            | 100 → 12          |

$t_R$  là thời gian lưu của pic piperacilin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Nếu cần phải điều chỉnh thành phần pha động để đạt được độ phân giải theo yêu cầu thì phải áp dụng việc điều chỉnh ở thời điểm 0 của chương trình dung môi.

Tiến hành sắc ký các dung dịch đối chiếu (2), (3) và dung dịch phân giải với pha động đẳng dòng theo tỷ lệ ban đầu của chương trình dung môi. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với chương trình pha động ghi trong bảng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic piperacilin không được nhỏ hơn 10, điều chỉnh tỷ lệ pha động A : Pha động B nếu cần. Hệ số phân bố khối lượng tính theo pic piperacilin phải từ 2,0 đến 3,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3): Tỷ số tín hiệu trên nhiều của pic chính không được nhỏ hơn 3.

**Giới hạn:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không có pic tạp chất nào có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).

#### **N,N-Dimethylanilin**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 1).

#### **Kiểm loại nặng**

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

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

#### **Nước**

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

#### **Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,07 IU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

#### **Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A, pha động B, hỗn hợp dung môi, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

**Pha động:** Pha động A - pha động B (88 : 12), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch thử:** Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch chuẩn:** Dùng dung dịch đối chiếu (1) ở mục Tạp chất liên quan.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng piperacilin natri,  $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của piperacilin chuẩn, với hệ số hiệu chỉnh từ piperacilin sang piperacilin natri là 1,042.

#### **Bảo quản**

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

#### **Loại thuốc**

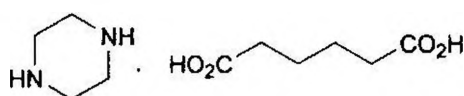
Thuốc kháng sinh nhóm penicilin.

#### **Chế phẩm**

Bột pha tiêm.

#### **PIPERAZIN ADIPAT**

##### *Piperazini adipas*



$C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$

Pt.I: 232,3

Piperazin adipat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 %  $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$ , tính theo chế phẩm khan.

#### **Tính chất**

Bột kết tinh trắng, chảy ở khoảng 250 °C kèm theo phân hủy. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

#### **Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 piperazin adipat chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, sau khi phun các dung dịch ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương tự về màu sắc, vị trí, kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

C. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 5 ml acid hydrocloric (TT) và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml ether (TT). Gộp dịch chiết và bốc hơi cho tới khô. Rửa cặn với 5 ml nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của cặn từ 150 °C đến 154 °C.

#### **Độ trong và màu sắc của dung dịch**

**Dung dịch S:** Hòa tan 2,5 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 đậm màu hơn màu mẫu  $N_8$  (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 G.

**Dung môi khai triển:** Amoniac đậm đặc - acetone (20 : 80) vừa mới pha.

**Dung môi hòa tan:** Ethanol - amoniac đậm đặc (2 : 3).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 6 ml amoniac đậm đặc (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng ethanol (TT).

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 0,1 g piperazin adipat chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 25 mg ethylendiamin (TT) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 25 mg triethylendiamin (TT) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 12,5 mg triethylendiamin (TT) trong 5,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50 ml bằng dung môi hòa tan.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C và phun lần lượt dung dịch ninhydrin 0,3 % trong hỗn hợp acid acetic khan - butanol (3 : 100), dung dịch ninhydrin 0,15 % trong ethanol. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Phun lên bản mỏng dung dịch iod 0,1 N (TT) và để khoảng 10 min. Vết tương ứng với triethylendiamin thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (4) cho 2 vết tách rõ ràng. Bỏ qua vết trên vạch xuất phát.

#### Kim loại nặng

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

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

#### Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 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 0,100 g chế phẩm trong 10 ml acid acetic khan (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 70 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), dùng 0,25 ml dung dịch 1-naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang xanh lục.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 11,61 mg  $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_8O_7$ .

#### Bảo quản

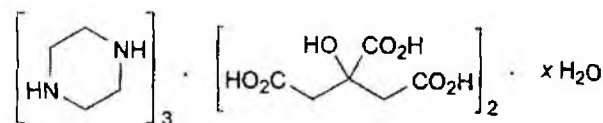
Trong đồ đựng kín.

#### Loại thuốc

Trị giun sán.

### PIPERAZIN CITRAT

#### Piperazini citras



$(C_4H_{10}N_2)_3 \cdot 2C_6H_8O_7$  (dạng khan)

P.t.l: 643,0

Piperazin citrat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 %  $(C_4H_{10}N_2)_3 \cdot 2C_6H_8O_7$ , tính theo chế phẩm khan.

#### Tính chất

Bột cốm màu trắng, sau khi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C chảy ở khoảng 190 °C. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và ether.

#### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 piperazin citrat chuẩn. Sấy khô chế phẩm và chất chuẩn ở 120 °C trong 5 h, tránh ẩm và đo phổ hồng ngoại ngay.

B. Trong phản Táp chất liên quan, sau khi phun các dung dịch ninhydrin, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về màu sắc, vị trí và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml nước, dung dịch thu được cho phản ứng của citrat (Phụ lục 8.1).

#### Độ trong và màu sắc của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn màu của màu mẫu  $N_8$  (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 G.

**Dung môi khai triển:** Amoniac đậm đặc - acetone (20 : 80) vừa mới pha.

**Dung môi hòa tan:** Ethanol - amoniac đậm đặc (2 : 3).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 6 ml amoniac đậm đặc (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng ethanol (TT).

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 0,1 g piperazin citrat chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 25 mg ethylendiamin (TT) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.



**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 25 mg triethylendiamin (TT) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 12,5 mg triethylendiamin (TT) trong 5,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50 ml bằng dung môi hòa tan.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C và phun lần lượt dung dịch ninhydrin 0,3 % trong hỗn hợp acid acetic khan - butanol (3 : 100), dung dịch ninhydrin 0,15 % trong ethanol. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 min.

Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Phun lên bản mỏng dung dịch iod 0,1 N và để khoảng 10 min. Vết tương ứng với triethylendiamin thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (3). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (4) cho 2 vết tách rõ ràng.

### Kim loại nặng

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

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

### Nước

Từ 10,0 % đến 14,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 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 0,100 g chế phẩm trong 10 ml acid acetic khan (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 70 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) dùng 0,25 ml dung dịch 1-naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang xanh lục.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 10,71 mg ( $C_4H_{10}N_2$ ),  $2C_6H_8O_7$ .

### Bảo quản

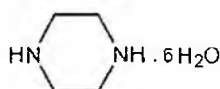
Trong đồ đựng kín.

### Loại thuốc

Trị giun sán.

## PIPERAZIN HYDRAT

Piperazini hydras



$C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$

P.t.l: 194,2

Piperazin hydrat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 %  $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ .

### Tính chất

Tinh thể không màu, dễ chảy nước. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong ether.

Chảy ở khoảng 43 °C.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 piperazin hydrat chuẩn. Làm khô chế phẩm và chuẩn trên phosphor pentoxyl (TT), trong chân không, trong 48 h. Nghiền thành bột, tránh hút nước, ép đĩa và ghi phổ ngay.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, quan sát bản mỏng sau khi phun các dung dịch ninhydrin, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch natri hydroxyl loãng (TT), thêm 0,2 ml benzoyl clorid (TT), trộn đều. Tiếp tục thêm từng phần 0,2 ml benzoyl clorid (TT) đến khi không còn tủa tạo thành. Lọc và rửa tủa nhiều lần với tổng cộng 10 ml nước. Hòa tan tủa trong 2 ml ethanol 96 % (TT) nóng, cho dung dịch này vào 5 ml nước. Để yên 4 h, lọc, rửa tinh thể bằng nước và sấy khô từ 100 °C đến 105 °C. Tinh thể chảy từ 191 °C đến 196 °C (Phụ lục 6.7).

### 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 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được thâm hơn màu mẫu  $N_8$  (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### pH

Dung dịch S phải có pH từ 10,5 đến 12,0 (Phụ lục 6.2).

### Tạp chất liên quan

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

**Bản mỏng:** Silica gel G.

**Dung môi khai triển:** Amoniac đậm đặc - aceton (20 : 80) vừa mới pha.

**Dung môi hòa tan:** Hỗn hợp ethanol - amoniac đậm đặc (2 : 3).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 6 ml amoniac đậm đặc (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng ethanol (TT).

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 0,1 g piperazin hydrat chuẩn (TT) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

## PIPERAZIN PHOSPHAT

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 25 mg *ethylendiamin* (TT) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 25 mg *triethylendiamin* (TT) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 12,5 mg *triethylendiamin* (TT) trong 5,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Châm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C và phun lần lượt *dung dịch ninhydrin* 0,3 % trong hỗn hợp *acid acetic khan - butanol* (3 : 100), *dung dịch ninhydrin* 0,15 % trong *ethanol*. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ bất kỳ vết phụ nào thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Phun lên bản mỏng *dung dịch iod* 0,1 N và để khoảng 10 min. Vết tương ứng với *triethylendiamin* (TT) thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (3). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (4) cho 2 vết tách rõ ràng.

### Kim loại nặng

Không được quá 20 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.

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong 10 ml *acid acetic khan* (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 70 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CD), dùng 0,25 ml *dung dịch 1-naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang xanh lục.

1 ml *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CD) tương đương với 9,705 mg  $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ .

### Bảo quản

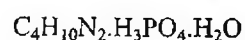
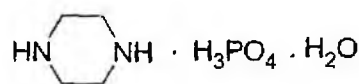
Trong đồ đựng kín và tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Trị giun sán.

## PIPERAZIN PHOSPHAT

### *Piperazini phosphas*



P.t.l: 202,1

## DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Piperazin phosphat phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 %  $C_4H_{10}N_2 \cdot H_3PO_4$ , tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi hoặc gần như không mùi. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

### Định tính

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,5 g *natri hydrocarbonat* (TT), 0,5 ml *dung dịch kali fericyanid* 5 % (TT) và 0,1 ml *thủy ngân* (TT). Lắc mạnh 1 min và để yên 20 min. Màu đỏ dần dần xuất hiện.

B. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrochloric* 2 M (TT), vừa khuấy vừa thêm 1 ml *dung dịch natri nitrit* 50 % và làm lạnh trong nước đá khoảng 15 min, khuấy nếu cần thiết để tạo tủa kết tinh. Điem chảy (Phụ lục 6.7) của tinh thể sau khi rửa bằng 10 ml nước đá và sấy khô ở 105 °C khoảng 159 °C.

C. Dung dịch của chế phẩm cho phản ứng của ion phosphat (Phụ lục 8.1).

### pH

Dung dịch chế phẩm 1 % có pH từ 6,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

### Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid acetic* 2 M (TT). Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### Nước

Từ 8,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3,5 ml *dung dịch acid sulfuric* 0,5 M (TT) và 10 ml nước. Thêm 100 ml *dung dịch acid picric* (TT), đun nóng trên cách thủy 15 min và để yên 1 h. Lọc qua phễu xốp G<sub>4</sub> và rửa tủa mỗi lần bằng 10 ml hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch bão hòa acid picric* (TT) và nước, đến khi nước rửa không còn phản ứng của ion sulfat. Rửa tủa 5 lần, mỗi lần với 10 ml *ethanol* (TT) và sấy đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C.

1 g cần tương đương với 338,2 mg  $C_4H_{10}N_2 \cdot H_3PO_4$ .

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

### Loại thuốc

Trị giun sán.

### Chế phẩm

Viên nén.

**VIÊN NÉN PIPERAZIN PHOSPHAT*****Tabellae Piperazini phosphatis***

Là viên nén hoặc viên nén nhai chứa piperazin phosphat.  
 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 piperazin phosphat**,  $C_4H_{10}N_2 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ ,  
 từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Chiết một lượng bột viên chứa khoảng 1 g piperazin phosphat với 20 ml nước, lọc. Dịch lọc phải đáp ứng các phép thử sau:

A. Lấy 4 ml dịch lọc, vừa thêm 1 ml acid hydrocloric (TT) vừa khuấy đều. Tiếp tục thêm 1 ml dung dịch natri nitrit 50 % và làm lạnh trong nước đá 15 min, khuấy nếu cần để tạo tủa kết tinh. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của tủa kết tinh (sau khi đã rửa bằng 10 ml nước lạnh và sấy khô ở 105 °C) khoảng 159 °C.

B. Dịch lọc phải có phản ứng đặc trưng của phosphat (Phụ lục 8.1).

**Độ rã** (Phụ lục 11.6)

Chỉ tiêu độ rã không áp dụng cho viên nén nhai.

**Định lượng**

Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên có chứa khoảng 0,15 g piperazin phosphat lắc với 10 ml nước trong 1 h, lọc. Rửa cặn hai lần, mỗi lần với 10 ml nước. Gộp dịch chiết và dịch rửa, thêm 5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và 50 ml dung dịch acid picric (TT), đun sôi, để yên vài giờ, lọc qua phễu thủy tinh xóp có số độ xóp là 4 và rửa cặn nhiều lần, mỗi lần bằng 10 ml dung dịch đồng thể tích của dung dịch bão hòa acid picric (TT) và nước đến khi nước rửa không còn phản ứng của ion sulfat. Rửa cặn 5 lần, mỗi lần với 10 ml ethanol (TT) và sấy cặn đến khối lượng không đổi ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C.

1 g cặn tương đương với 0,3714 g  $C_4H_{10}N_2 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ .

**Bảo quản**

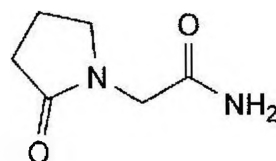
Đề nơi mát, trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Trị giun sán.

**Hàm lượng thường dùng**

300 mg tính theo piperazin.

**PIRACETAM*****Piracetamum***

$C_6H_{10}N_2O_2$

P.t.l: 142,2

Piracetam là 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 %  $C_6H_{10}N_2O_2$  tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Dễ tan trong nước, 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 piracetam chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở dạng rắn của chế phẩm và chuẩn có sự khác biệt, hòa tan riêng biệt chế phẩm và piracetam chuẩn trong ethanol 96 % (TT), bốc hơi dung môi trên cách thủy đến khô, ghi lại phổ của cặn mới thu được.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.1) 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:** Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - dung dịch dikali hydrophosphat 0,1 % (10 : 90). Điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M (TT).

**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - nước (10 : 90)

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg chế phẩm và 10 µl 2-pyrrolidon (TT) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 50,0 mg piracetam chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của piracetam.

Thời gian lưu tương đối so với piracetam (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,15; tạp chất B khoảng 2,8; tạp chất C khoảng 6,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1): Độ phân giải giữa pic của piracetam với pic của tạp chất A ít nhất là 3,0 và hệ số đối xứng của pic piracetam không quá 2,0.

*Giới hạn:*

Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

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) (0,1 %).

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

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

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Pyrrolidin-2-on (2-pyrrolidon).

Tạp chất B: Methyl (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetat.

Tạp chất C: Ethyl (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetat.

Tạp chất D: Acid (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic.

### Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được 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

Không được quá 1,0 % (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

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 (2), dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm của  $C_6H_{10}N_2O_2$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của  $C_6H_{10}N_2O_2$  trong piracetam chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc hưng trí.

### Chế phẩm

Nang, thuốc tiêm.

### NANG PIRACETAM

#### *Capsulae Piracetami*

Là nang cứng có chứa piracetam.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng piracetam**,  $C_6H_{10}N_2O_2$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

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

B. Lấy một lượng bột chế phẩm đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,5 g piracetam lắc kỹ với 10 ml nước, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc thêm 1 giọt dung dịch kali permanganat 5 % (TT). Sau đó thêm dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT) sẽ có màu tím chuyển sang xanh da trời và cuối cùng là màu xanh lá cây.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Methanol - nước (10 : 90).

*Dung dịch thử:* Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong một nang, trộn đều rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng khoảng 0,1 g piracetam hòa tan trong pha động vừa đủ 100 ml, lắc kỹ và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng đến 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 100 mg piracetam chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.

*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 ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hiệu năng của cột xác định trên pic piracetam không được nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết.

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

Tính hàm lượng piracetam,  $C_6H_{10}N_2O_2$ , trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_6H_{10}N_2O_2$  của piracetam chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

### Hàm lượng thường dùng

200 mg và 400 mg.

## THUỐC TIÊM PIRACETAM

### *Injectio Piracetami*

Là dung dịch vô khuẩn của piracetam 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 piracetam**,  $C_6H_{10}N_2O_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

### Định tính

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

B. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng khoảng 0,1 g piracetam, thêm 1 giọt dung dịch kali permanganat 5 % (TT). Sau đó thêm 1 giọt dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT), trộn đều, sẽ có màu tím chuyển sang xanh da trời và cuối cùng là màu xanh lá cây.

### pH

Từ 4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Định lượng

**Dung dịch thử:** Hòa loãng một thể tích chế phẩm với pha động để được dung dịch có nồng độ piracetam khoảng 0,5 mg trong 1 ml.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao pic chính bằng khoảng 10 % của thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ với khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic chính.

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

### Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 0,04 EU trong 1 mg piracetam.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Methanol - nước* (10 : 90).

**Dung dịch thử:** Hòa loãng một thể tích chính xác chế phẩm trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,1 mg piracetam trong 1 ml.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 100 mg piracetam chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.

**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 ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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. Hiệu năng của cột xác định trên pic piracetam không được nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic piracetam từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng piracetam,  $C_6H_{10}N_2O_2$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_6H_{10}N_2O_2$  trong piracetam chuẩn.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

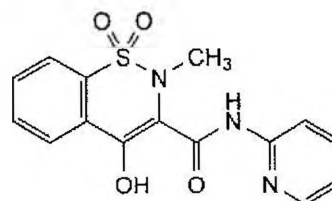
Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

### Hàm lượng thường dùng

Ống tiêm: 1 g/5 ml.

## PIROXICAM

### *Piroxicamum*



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$

P.t.1: 331,4

Piroxicam là 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxyd, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 %  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay ngà vàng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol khan.

### Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của piroxicam chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở dạng rắn của chế phẩm và piroxicam chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong thể tích tối thiểu của *methylen clorid* (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy và ghi lại phổ hồng ngoại của các cần mới thu được.

### Tạp chất liên quan

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

**Pha động:** *Acetonitril* (TT<sub>1</sub>) - dung dịch kali dihydrophosphat 0,681 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (30 : 70).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 75 mg chế phẩm trong *acetonitril* (TT<sub>1</sub>), làm ấm nhẹ nếu cần, và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 7 mg piroxicam chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, D, G và J) trong *acetonitril* (TT<sub>1</sub>) 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 10,0 ml bằng *acetonitril* (TT<sub>1</sub>). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *acetonitril* (TT<sub>1</sub>).

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo piroxicam chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, D, G và J.

Thời gian lưu tương đối so với piroxicam (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất G khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 1,8.

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 G và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

### Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,6.

Tạp chất A, B, D, G, J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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 (2) (0,10 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Pyridin-2-amin.

Tạp chất B: 4-hydroxy-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd.

Tạp chất C: 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd.

Tạp chất D: Methyl (1,1-dioxydo-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl) acetat.

Tạp chất E: Ethyl (1,1-dioxydo-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acetat.

Tạp chất F: 1-methylethyl (1,1-dioxydo-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acetat.

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

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

Tạp chất I: 1-methylethyl 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxyd.

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

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

Tạp chất L: 1-methylethyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-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 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; trong chân không; 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 60 ml hỗn hợp đồng thể tích của *anhydrid acetic* (TT) và *acid acetic* khan (TT).



Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). 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 (CD) tương đương với 33,14 mg  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Ức chế cyclo-oxygenase (COX), giảm đau, chống viêm.

### Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm, thuốc đạn.

## NANG PIROXICAM

### Capsulae Piroxicami

Là nang cứng chứa piroxicam.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng piroxicam**,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Trong phần Tạp chất liên quan, vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic piroxicam thu được từ 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: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg piroxicam chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml methanol (TT) để hòa tan, pha loãng bằng nước cất đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml khác, pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng 242 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng piroxicam hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng

$C_{15}H_{13}N_3O_4S$  trong piroxicam chuẩn. Có thể lấy A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 242 nm là 352 để tính hàm lượng chất giải phóng được.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 70 % (Q) piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Ghi chú:** Nếu vỏ nang ảnh hưởng đến kết quả phân tích, lấy hết bột thuốc trong 6 nang và hòa tan vỏ nang rỗng trong thể tích môi trường hòa tan đã qui định. Tiến hành thử như trên và tính hệ số hiệu chỉnh. Hệ số hiệu chỉnh không được lớn hơn 25 % hàm lượng ghi trên nhãn.

### 2-Pyridylamin

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Diethylamin - dicloromethan (1 : 8).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam, lắc kỹ với 25 ml dicloromethan (TT), lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cặn trong 2 ml dicloromethan (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-pyridylamin 0,010 % trong dicloromethan (TT).

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 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với 2-pyridylamin phải không được có màu đậm hơn vết có được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

### Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Toluene - acid acetic (90 : 10).

Dung dịch thử (1): Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam trong 25 ml dicloromethan (TT), lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cặn trong 2 ml dicloromethan (TT).

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml với dicloromethan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch piroxicam chuẩn 0,20 % trong dicloromethan (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 50 ml với dicloromethan (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7,5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) phải không được có màu đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua vết nằm trên đường xuất phát.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm (60 : 40).

**Dung dịch đệm:** Trộn dung dịch (1) chứa 5,35 g *disodium dihydrophosphate (TT)* trong 100 ml nước vào dung dịch (2) chứa 7,72 g *acid citric (TT)* trong 400 ml nước, sau đó pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 10 mg piroxicam vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung dịch *acid hydrochloric 0,01 M trong methanol (TT)*, siêu âm 30 min, làm nguội, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng piroxicam chuẩn trong dung dịch *acid hydrochloric 0,01 M trong methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,005 %.

**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 242 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

**Cách tiến hành:** Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , có trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  của piroxicam chuẩn.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid.

### Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

## VIÊN NÉN PIROXICAM

### Tabellae Piroxicami

Là viên nén chứa piroxicam. Viên có thể được bao phim hoặc bao đường.

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 piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ ,** từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Trong phần thử Tạp chất liên quan, vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic piroxicam 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 *acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với dung dịch *acid hydrochloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 242 nm, dùng dung dịch *acid hydrochloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 352 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 242 nm.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70 % (Q) lượng piroxicam so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### 2-Pyridylamin

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

**Bản mỏng:** Silica gel GF<sub>254</sub>.

**Dung môi khai triển:** Diethylamin - dicloromethan (1 : 8).

**Dung dịch thử:** Cân một lượng bột viên tương ứng với 80 mg piroxicam, lắc kỹ với 25 ml dicloromethan (TT), lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cân trong 2 ml dicloromethan (TT).

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch 2-pyridylamin 0,010 % trong dicloromethan (TT).

**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 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với 2-pyridylamin phải không được có màu đậm hơn vết có được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

### Tạp chất liên quan

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

**Bản mỏng:** Silica gel GF<sub>254</sub>.

**Dung môi khai triển:** Toluene - acid acetic (90 : 10).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 80 mg piroxicam trong 25 ml dicloromethan (TT), lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cân trong 2 ml dicloromethan (TT).

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml với dicloromethan (TT).

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch piroxicam chuẩn 0,20 % trong dicloromethan (TT).

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 50 ml với dicloromethan (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7,5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) phải không được có màu đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua vết nằm trên đường xuất phát.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - dung dịch đệm (60 : 40).

Dung dịch đệm: Trộn dung dịch (1) chứa 5,35 g *dinatri hydrophosphat* (TT) trong 100 ml nước vào dung dịch (2) chứa 7,72 g *acid citric* (TT) trong 400 ml nước, sau đó pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 10 mg piroxicam vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M trong *methanol* (TT), siêu âm 30 min, làm nguội, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng piroxicam chuẩn trong dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,005 %.

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 242 nm.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Cách tiến hành: Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  của piroxicam chuẩn.

**Bảo quản**

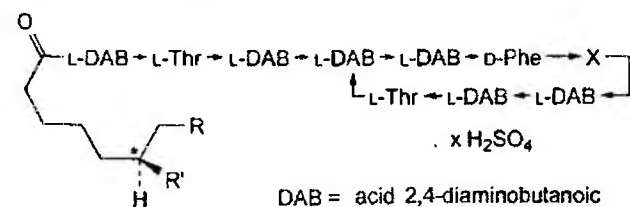
Trong bao bì kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg, 20 mg.

**POLYMYXIN B SULFAT*****Polymyxini B sulfas***

| Polymyxin | R               | R'              | X     | Công thức phân tử                                               | P.t.l |
|-----------|-----------------|-----------------|-------|-----------------------------------------------------------------|-------|
| B1        | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | L-Leu | C <sub>56</sub> H <sub>98</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub> | 1204  |
| B2        | H               | CH <sub>3</sub> | L-Leu | C <sub>55</sub> H <sub>96</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub> | 1190  |
| B3        | CH <sub>3</sub> | H               | L-Leu | C <sub>55</sub> H <sub>96</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub> | 1190  |
| B1-I      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | L-Ile | C <sub>56</sub> H <sub>98</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub> | 1204  |

Polymyxin B là hỗn hợp muối sulfat của các polypeptid được tạo ra trong môi trường nuôi cấy của một số chủng

*Paenibacillus polymyxa*, hoặc được tạo ra theo các cách thức khác, thành phần chính là polymyxin B1.

**Hàm lượng**

Tổng hàm lượng polymyxin B1, B2, B3 và B1-I: Không được dưới 80,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Polymyxin B3: Không được quá 6,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Polymyxin B1-I: Không được quá 15,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm. Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, D.

Nhóm II: A, C, D.

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

Bản mỏng: *Silica gel* G.

Dung môi khai triển: Nước - phenol (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 1 ml hỗn hợp đồng thể tích của *acid hydrochloric* (TT) và nước. Đun nóng ở 135 °C trong một ống nghiệm có nút kín trong 5 h. Bay hơi đến khô trên nồi cách thủy và tiếp tục đun nóng đến khi *acid hydrochloric* bay hơi hết. Hòa tan cân trong 0,5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg leucin chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg threonin chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20 mg phenylalanin chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20 mg serin chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên thành các dải rộng 10 mm, sau đó đặt vào bình sắc ký sao cho bản mỏng không tiếp xúc với dung môi khai triển và bản mỏng được để thấm hơi dung môi trong ít nhất 12 h. Triển khai sắc ký với cùng dung môi đến khi dung môi đi được 12 cm. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C, để nguội, sau đó phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin* (TT<sub>1</sub>), sấy ở 110 °C trong 5 min.

Yêu cầu:

Sắc ký đồ của dung dịch thử cho các vết tương ứng với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3), nhưng không cho vết tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Sắc ký đồ của dung dịch thử cũng cho 1 vết có giá trị  $R_f$  rất thấp (*acid* 2,4-diaminobutyric).

B. Trong phần Định lượng, các pic của polymyxin B, polymyxin B2, polymyxin B3 and polymyxin B1-I trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương tự

với thời gian lưu của các pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT). Vừa lắc vừa thêm từng giọt của 0,25 ml dung dịch đồng sulfat 1 % (TT). Xuất hiện màu tím đỏ.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

### pH

Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

### Góc quay cực riêng

Từ -78° đến -90°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước và pha loãng tới 25,0 ml với cùng dung môi.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 4,46 g natri sulfat khan (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,3 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml với nước. Pha động: Acetonitril - dung dịch A (20 : 80).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (20 : 80).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg polymyxin B sulfat chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của pic polymyxin B1.

Thời gian lưu tương đối so với polymyxin B1 (thời gian lưu bằng khoảng 35 min): Polymyxin B2 khoảng 0,5; polymyxin B3 khoảng 0,6; polymyxin B1-I khoảng 0,8.

Kiểm tra tính thích hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic polymyxin B2 và pic polymyxin B3 không được nhỏ hơn 3,0.

Giới hạn:

Với tạp chất bất kỳ không được quá 3,0 %.

Tổng tạp không được quá 17,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có diện tích pic nhỏ hơn 0,7 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

### Sulfat

Từ 15,5 % đến 17,5 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml nước và điều chỉnh đến pH 11 bằng amoniac (TT). Thêm 10,0 ml dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ) và khoảng 0,5 mg đỏ tía phthalein (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ), khi dung dịch bắt đầu chuyển màu thêm 50 ml ethanol 96 % (TT), tiếp tục chuẩn độ tới khi màu xanh tím biến mất.

1 ml dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ) tương ứng với 9,606 mg SO<sub>4</sub>.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 670 Pa; 3 h).

### Tro sulfat

Không được quá 0,75 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có thêm một qui trình thích hợp nào nhằm loại bỏ chất gây sốt, thì phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Với mỗi kilogram thể trọng thô, tiêm 1 ml dung dịch có chứa 1,5 mg chế phẩm trong 1 ml nước cất pha tiêm.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi dưới đây.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm polymyxin B3, polymyxin B1-I, và tổng các polymyxins B1, B2, B3 và B1-I theo công thức sau:

$$C_{Bi} = \frac{A_{Bi} \times m_2 \times D_{Bi}}{m_1 \times B_{Bi}}$$

Trong đó:

$C_{Bi}$  là hàm lượng phần trăm của polymyxin  $B_i$ ,

$A_{Bi}$  là diện tích pic của polymyxin  $B_i$  trên sắc ký đồ của dung dịch thử,

$m_1$  là khối lượng chế phẩm thử (tính theo chế phẩm đã làm khô) trong dung dịch thử (mg),

$B_{Bi}$  là diện tích pic của polymyxin  $B_i$  trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1),

$m_2$  là khối lượng polymyxin B sulfat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) (mg),

$D_{Bi}$  là hàm lượng phần trăm polymyxin  $B_i$  trong polymyxin B sulfat chuẩn.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín và vô khuẩn.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Chế phẩm

Mỡ tra mắt polymyxin và bacitracin.

**POLYSORBAT 20***Polysorbatum 20***Polyoxyethylen**

Polysorbat 20 là hỗn hợp các ester từng phần của các acid béo, chủ yếu của acid lauric (dodecanoic) với sorbitol (sorbital monolaurerat) và các anhydrid của sorbitol đã được ethoxyl hóa với khoảng 20 phân tử ethylen oxyd cho mỗi phân tử sorbitol và các anhydrid của sorbitol.

**Tính chất**

Chất lỏng dạng dầu màu vàng hoặc vàng nâu, trong hoặc hơi đục. Tan trong nước, ethanol khan, ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong các dầu béo và parafin lỏng.

Tỷ trọng tương đối khoảng 1,10.

Độ nhớt khoảng 400 mPa.s ở 25 °C.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, 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 polysorbat 20 chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số hydroxyl.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần acid béo.

E. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid* (TT), thêm 0,1 g *kali thiocyanat* (TT) và 0,1 g *cobalt nitrat* (TT). Khuấy bằng đũa thủy tinh. Dung dịch phải có màu xanh lam.

**Chỉ số acid**

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp dung môi như đã được mô tả trong phụ lục 7.2.

**Chỉ số hydroxyl**

Từ 96 đến 108 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

**Chỉ số xà phòng hóa**

Từ 40 đến 50 (Phụ lục 7.7).

Dùng 4,0 g chế phẩm, thêm 15,0 ml *dung dịch kali hydroxyd* 0,5 M trong *ethanol* (CĐ). Đun hồi lưu trong 60 min. Thêm 50 ml *ethanol* 96 % (TT) trước khi chuẩn độ.

**Chỉ số peroxyd**

Không được quá 10,0.

Cân 10,0 g chế phẩm cho vào cốc dung tích 100 ml, hòa tan bằng 20 ml *acid acetic băng* (TT). Thêm 1 ml *dung dịch kali iodid bão hòa* (TT) trộn đều và để yên 1 min, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) và dùng khuấy từ. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng, nếu kết quả chuẩn độ mẫu trắng vượt quá 0,1 ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ) thì đổi hóa chất và chuẩn độ lại.

Chỉ số peroxyd của chế phẩm được tính theo công thức sau:

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

Trong đó:

$n_1$  là số ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ) đã dùng trong mẫu thử.

$n_2$  là số ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ) đã dùng trong mẫu trắng.

$M$  là nồng độ mol của *dung dịch natri thiosulfat* (M).

$m$  là lượng chế phẩm đem thử (g).

**Thành phần acid béo** (Phụ lục 12.9, phương pháp C)

Sử dụng hỗn hợp chuẩn như mô tả ở Bảng 12.9.2 để chuẩn bị *dung dịch đối chiếu* (a).

*Điều kiện sắc ký:*

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

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký.

Tốc độ: 50 cm/s.

Nhiệt độ:

|            | Thời gian<br>(min) | Nhiệt độ<br>(°C) |
|------------|--------------------|------------------|
| Cột        | 0 - 14             | 80 → 220         |
|            | 14 - 54            | 220              |
| Buồng tiêm |                    | 250              |
| Detector   |                    | 250              |

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

*Giới hạn:*

Thành phần của các acid béo trong chế phẩm:

Acid caproic: Không được quá 1,0 %.

Acid caprylic: Không được quá 10,0 %.

Acid capric: Không được quá 10,0 %.

Acid lauric: Từ 40,0 % đến 60,0 %.

Acid myristic: Từ 14,0 % đến 25,0 %.

Acid palmitic: Từ 7,0 % đến 15,0 %.

Acid stearic: Không được quá 7,0 %.

Acid oleic: Không được quá 11,0 %.

Acid linoleic: Không được quá 3,0 %.

**Ethylen oxyd và dioxan** (Phụ lục 10.15, phương pháp 1).

Ethylen oxyd: Không được quá 1 phần triệu.

Dioxan: Không được quá 10 phần triệu.

**Kim loại nặng**

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

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

**Nước**

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

**Tro toàn phần**

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).  
Dùng 2,0 g chế phẩm.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chất điện hoạt không ion hóa.

**POLYSORBAT 60*****Polysorbatum 60***

Polysorbat 60 là hỗn hợp các ester từng phần của các acid béo, chủ yếu của acid stearic 50 với sorbitol (sorbital monolaurerat) và các anhydrid của sorbitol đã được ethoxyl hóa với khoảng 20 phân tử ethylen oxyd cho mỗi phân tử sorbitol và các anhydrid của sorbitol.

**Tính chất**

Khối gel màu nâu hơi vàng, hóa lỏng ở trên 25 °C. Tan trong nước, ethanol khan, ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong các dầu béo và parafin lỏng.

Tỷ trọng tương đối khoảng 1,10.

Độ nhớt khoảng 400 mPa·s ở 30 °C.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của polysorbat 60 chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số hydroxyl.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần acid béo.

E. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid* (TT), thêm 0,1 g *kali thiocyanat* (TT) và 0,1 g *cobalt nitrat* (TT). Khuấy bằng đũa thủy tinh. Dung dịch phải có màu xanh lam.

**Chỉ số acid**

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp dung môi như đã được mô tả trong phụ lục 7.2.

**Chỉ số hydroxyl**

Từ 81 đến 96 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

**Chỉ số xà phòng hóa**

Từ 45 đến 55 (Phụ lục 7.7).

Dùng 4,0 g chế phẩm, thêm 15,0 ml *dung dịch kali hydroxyd* 0,5 M trong *ethanol* (CĐ). Đun hồi lưu trong 60 min. Thêm 50 ml *ethanol* 96 % (TT) trước khi định lượng.

**Chỉ số peroxyd**

Không được quá 10,0.

Cân 10,0 g chế phẩm cho vào cốc dung tích 100 ml, hòa tan bằng 20 ml *acid acetic băng* (TT). Thêm 1 ml *dung dịch kali iodid bão hòa* (TT) trộn đều và để yên 1 min, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) và dùng khuấy từ. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng, nếu kết quả chuẩn độ mẫu trắng vượt quá 0,1 ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ) thì đổi hóa chất và chuẩn độ lại.

Chỉ số peroxyd của chế phẩm được tính theo công thức sau:

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

Trong đó:

$n_1$  là số ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ) đã dùng trong mẫu thử.

$n_2$  là số ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CĐ) đã dùng trong mẫu trắng.

$M$  là nồng độ mol của dung dịch natri thiosulfat (M).

$m$  là lượng chế phẩm đem thử (g).

**Thành phần acid béo** (Phụ lục 12.9, phương pháp C)

Sử dụng hỗn hợp chuẩn như chỉ dẫn tại Bảng 12.9.1 để chuẩn bị dung dịch đối chiếu (a).

*Điều kiện sắc ký:*

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

Khí mang: *Helium* dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 50 cm/s.

Nhiệt độ:

|            | Thời gian<br>(min) | Nhiệt độ<br>(°C) |
|------------|--------------------|------------------|
| Cột        | 0 - 14             | 80 → 220         |
|            | 14 - 54            | 220              |
| Buồng tiêm |                    | 250              |
| Detector   |                    | 250              |

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

*Giới hạn:*

Thành phần của các acid béo trong chế phẩm:

Acid stearic: Từ 40,0 % đến 60,0 %.

Tổng hàm lượng của acid palmitic và acid stearic không được nhỏ hơn 90,0 %.

**Ethylen oxyd và dioxan** (Phụ lục 10.15, phương pháp 1).

Ethylen oxyd: Không được quá 1 phần triệu.

Dioxan: Không được quá 10 phần triệu.

**Kim loại nặng**

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

Dùng 2,0 g chế phẩm và 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.



**Nước**

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

**Tro toàn phần**

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chất điện hoạt không ion hóa.

**POLYSORBAT 80*****Polysorbatum 80***

Polysorbat 80 là hỗn hợp các ester từng phần của các acid béo, chủ yếu của acid oleic với sorbitol và các anhydrid của sorbitol đã được ethoxyl hóa với khoảng 20 phân tử ethylen oxyd cho mỗi phân tử sorbitol và các anhydrid của sorbitol.

**Tính chất**

Chất lỏng dạng dầu màu vàng hoặc vàng nâu, trong hoặc hơi đục. Tan trong nước, ethanol khan, ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong các dầu béo và parafin lỏng.

Tỷ trọng tương đối khoảng 1,10.

Độ nhớt khoảng 400 mPa.s ở 25 °C.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 đối chiếu của polysorbat 80.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số hydroxyl.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần acid béo.

E. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid* (TT), thêm 0,1 g *kali thiocyanat* (TT) và 0,1 g *cobalt nitrat* (TT). Khuấy bằng đũa thủy tinh. Dung dịch phải có màu xanh.

**Chỉ số acid**

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp dung môi như đã được mô tả trong phụ lục 7.2.

**Chỉ số hydroxyl**

Từ 65 đến 80 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

**Chỉ số xà phòng hóa**

Từ 45 đến 55 (Phụ lục 7.7).

Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 30,0 ml *dung dịch kali hydroxyd* 0,5 N trong *ethanol* (CD). Đun hồi lưu trong 60 min. Thêm 50 ml *ethanol* khan (TT) trước khi tiến hành chuẩn độ.

**Chỉ số peroxyd**

Không được quá 10,0.

Cân 10,0 g chế phẩm cho vào cốc dung tích 100 ml, hòa tan bằng 20 ml *acid acetic băng* (TT). Thêm 1 ml *dung dịch kali iodid* bão hòa (TT) trộn đều và để yên 1 min, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) và dùng khuấy từ. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.

Chỉ số peroxyd của chế phẩm được tính theo công thức sau:

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

Trong đó:

$n_1$  là số ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CD) đã dùng trong mẫu thử.

$n_2$  là số ml *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CD) đã dùng trong mẫu trắng.

$M$  là nồng độ mol của *dung dịch natri thiosulfat* (M).

$m$  là lượng chế phẩm đem thử (g).

**Thành phần acid béo** (Phụ lục 12.9, phương pháp C)

Sử dụng hỗn hợp chuẩn như chỉ dẫn tại Bảng 12.9.3 để lập đường chuẩn.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 50 cm/s.

Nhiệt độ:

|            | Thời gian<br>(min) | Nhiệt độ<br>(°C) |
|------------|--------------------|------------------|
| Cột        | 0 - 14             | 80 → 220         |
|            | 14 - 54            | 220              |
| Buồng tiêm |                    | 250              |
| Detector   |                    | 250              |

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

**Giới hạn:** Thành phần của các acid béo trong chế phẩm:

Acid myristic: Không được quá 5,0 %.

Acid palmitic: Không được quá 16,0 %.

Acid palmitoleic: Không được quá 8,0 %.

Acid stearic: Không được quá 6,0 %.

Acid oleic: Không được nhỏ hơn 58,0 %.

Acid linoleic: Không được quá 18,0 %.

Acid linolenic: Không được quá 4,0 %.

**Ethylen oxyd và dioxan**

Không được quá 1 phần triệu ethylen oxyd và không được quá 10 phần triệu dioxan.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2, phương pháp tiêm pha hơi).

**Dung dịch ethylen oxyd gốc:** Pha loãng 0,5 ml *dung dịch ethylen oxyd* 5 % trong *methylen clorid* (đã sẵn có trên thị

trường) thành 50,0 ml bằng nước (Chú ý: Dung dịch ổn định trong 3 tháng nếu được bảo quản trong lọ có nắp bằng silicon được phủ bằng polytetrafluoroethylen ở -20 °C). Để nguội dung dịch về nhiệt độ phòng. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 250,0 ml bằng nước.

**Dung dịch dioxan gốc:** Pha loãng 1,0 ml dioxan (TT) thành 200,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

**Dung dịch acetaldehyd gốc:** Cân khoảng 0,100 g acetaldehyd (TT) vào bình định mức 100 ml và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

**Dung dịch chuẩn:** Thêm 2,5 ml dung dịch dioxan gốc vào 6,0 ml dung dịch ethylen oxyd gốc và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

**Dung dịch thử (1):** Cân 1,00 g chế phẩm trong lọ dùng cho sắc ký tiêm pha hơi dung tích 10 ml. Thêm 2,0 ml nước, đậy kín ngay bằng màng silicon phủ polytetrafluoroethylen và nắp nhôm, trộn đều cẩn thận.

**Dung dịch thử (2):** Cân 1,00 g chế phẩm trong lọ dùng cho sắc ký tiêm pha hơi dung tích 10 ml. Thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn, đậy kín ngay bằng màng silicon phủ polytetrafluoroethylen và nắp nhôm, trộn đều cẩn thận.

**Dung dịch đối chiếu:** Lấy 2,0 ml dung dịch acetaldehyd gốc và 2,0 ml dung dịch ethylen oxyd gốc vào lọ dung tích 10 ml và đậy kín ngay bằng màng silicon phủ polytetrafluoroethylen và nắp nhôm, trộn đều cẩn thận.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,53 mm) được phủ poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan (phim dày 0,5 μm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 4,0 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 3 : 5.

Điều kiện tiêm pha hơi tĩnh: Nhiệt độ cân bằng 80 °C, thời gian cân bằng 30 min.

Nhiệt độ:

|            | Thời gian<br>(min) | Nhiệt độ<br>(°C) |
|------------|--------------------|------------------|
| Cột        | 0 - 18             | 70 → 250         |
|            | 18 - 23            | 250              |
| Buồng tiêm |                    | 85               |
| Detector   |                    | 250              |

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1,0 ml.

**Cách tiến hành:**

Tiêm dung dịch thử (1), (2) và dung dịch đối chiếu.

Thời gian lưu tương đối so với ethylen oxyd (thời gian lưu khoảng 6,5 min): Acetaldehyd khoảng 0,9; dioxan khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của acetaldehyd và pic của dioxan ít nhất là 2,0.

Hàm lượng ethylen oxyd được tính theo công thức sau:

$$\frac{2C_{EO} \times A_a}{A_b - A_a}$$

Trong đó:

$C_{EO}$  là nồng độ ethylen oxyd (μg/ml) trong dung dịch thử (2).  
 $A_a$  là diện tích pic ethylen oxyd thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (1).

$A_b$  là diện tích pic ethylen oxyd thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (2).

Hàm lượng dioxan được tính theo công thức sau:

$$\frac{2 \times 1,03 \times C_D \times A_a}{A_b - A_a}$$

Trong đó:

$C_D$  là nồng độ dioxan (μl/ml) trong dung dịch thử (2).

1,03 là khối lượng riêng của dioxan (g/ml).

$A_a$  là diện tích pic dioxan thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (1).

$A_b$  là diện tích pic dioxan thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (2).

### Kim loại nặng

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

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

### Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

### Tro toàn phần

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

### Bảo quản

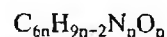
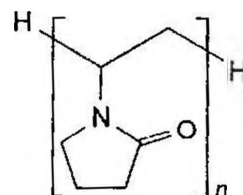
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Chất điện hoạt không ion hóa.

### POVIDON

#### Povidonum



Povidon là α-hydro-ω-hydropoly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylen], chứa các polymer mạch thẳng của 1-ethenylpyrrolidin-2-on. Povidon phải chứa từ 11,5 %

đến 12,8 % nitơ (N; ng.t.l: 14,01) tính theo chế phẩm khan. Các dạng khác nhau của povidon được đặc trưng bởi độ nhớt của dung dịch, thể hiện qua giá trị K.

### Tính chất

Bột hay mảnh nhỏ màu trắng hoặc trắng ánh vàng, dễ hút ẩm.

Dễ tan trong nước, ethanol 96 % và methanol, rất khó tan trong acetone.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của povidon chuẩn. Sấy khô chế phẩm ở 105 °C trong 6 h. Dùng 4 mg chế phẩm khô để chuẩn bị mẫu thử.

B. Thêm 10 ml nước, 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 2 ml dung dịch kali dicromat 10,6 % (TT) vào 0,4 ml dung dịch S<sub>1</sub> (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch). Xuất hiện tủa màu vàng cam.

C. Thêm 0,2 ml dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT) và 0,1 ml acid sulfuric (TT) vào 1 ml dung dịch S<sub>1</sub>. Màu hồng xuất hiện.

D. Thêm 5 ml nước và 0,2 ml dung dịch iod 0,05 M (TT) vào 0,1 ml dung dịch S<sub>1</sub>. Màu đỏ xuất hiện.

E. Thêm 10 ml nước vào 0,5 g chế phẩm và lắc đều. Chế phẩm tan hoàn toàn.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách cho từng phần nhỏ chế phẩm vào nước và dùng khuấy từ, pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S<sub>1</sub>: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách cho từng phần nhỏ chế phẩm vào nước và dùng khuấy từ, pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.1) và màu không đậm hơn dung dịch màu mẫu N<sub>6</sub>, VN<sub>6</sub> hoặc Đ<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### pH (Phụ lục 6.2).

Từ 3,0 đến 5,0 với chế phẩm có giá trị K ghi trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 30.

Từ 4,0 đến 7,0 với chế phẩm có giá trị K ghi trên nhãn lớn hơn 30.

Dùng dung dịch S để đo.

### Độ nhớt

Với chế phẩm có giá trị độ nhớt ghi trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 18, dùng dung dịch chế phẩm 50 g/l để đo.

Với chế phẩm có giá trị độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 18 và nhỏ hơn 95, dùng dung dịch chế phẩm 10 g/l để đo.

Với chế phẩm có giá trị độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 95, dùng dung dịch chế phẩm 1 g/l để đo.

Đề yên 1 h và đo độ nhớt (Phụ lục 6.3, phương pháp 1) của dung dịch ở 25 °C với thời gian chảy tối thiểu là 100 s. Tính giá trị K bằng công thức sau:

$$\frac{1,5 \log_{10} \eta - 1}{0,15 + 0,003c} + \frac{\sqrt{300c \log_{10} \eta + (c + 1,5c \log_{10} \eta)^2}}{0,15c + 0,003c^2}$$

Trong đó:

c là nồng độ chế phẩm trong mẫu thử tính theo chế phẩm khan, g/100 ml.

η là độ nhớt động học của dung dịch chế phẩm so với độ nhớt động học của nước.

Yêu cầu:

Giá trị K của chế phẩm ghi trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 15 phải đạt từ 85,0 % đến 115,0 % so với giá trị ghi trên nhãn. Giá trị K của chế phẩm ghi trên nhãn hoặc khoảng giá trị K ghi trên nhãn có giá trị trung bình lớn hơn 15 phải đạt từ 90,0 % đến 108,0 % so với giá trị ghi trên nhãn hoặc giá trị trung bình của khoảng ghi trên nhãn.

### Aldehyd

Không được quá 0,05 %, tính theo acetaldehyd.

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 9,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đậy kín và đun nóng 60 °C trong 1 h, sau đó để nguội.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,140 g acetaldehyd amoni trimer trihydrat (TT) trong nước và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 9,0 (TT).

Cách tiến hành: Dùng 3 cuvet có độ dày 1 cm. Cho vào cuvet thứ nhất 0,5 ml dung dịch thử; cuvet thứ hai 0,5 ml dung dịch đối chiếu, cuvet thứ ba 0,5 ml nước (mẫu trắng). Lần lượt thêm vào từng cuvet 2,5 ml dung dịch đệm phosphat pH 9,0 (TT) và 0,2 ml dung dịch nicotinamid-adenin dinucleotid (TT). Trộn đều và đậy kín. Đề yên ở 22 °C ± 2 °C trong 2 min đến 3 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của mỗi dung dịch ở bước sóng 340 nm, dùng nước làm mẫu trắng. Sau khi đo xong thêm vào mỗi cuvet 0,05 ml dung dịch aldehyd dehydrogenase (TT), trộn đều, đậy kín và đề yên ở 22 °C ± 2 °C trong 5 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của mỗi dung dịch ở bước sóng 340 nm, dùng nước làm mẫu trắng. Tính hàm lượng aldehyd theo công thức:

$$\frac{(A_{12} - A_{11}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{s2} - A_{s1}) (A_{b2} - A_{b1})} \times \frac{100\,000 \times C}{m}$$

Trong đó:

A<sub>11</sub> là độ hấp thụ của dung dịch thử trước khi thêm dung dịch aldehyd dehydrogenase.

A<sub>12</sub> là độ hấp thụ của dung dịch thử sau khi thêm dung dịch aldehyd dehydrogenase.

A<sub>s1</sub> là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu trước khi thêm dung dịch aldehyd dehydrogenase.

A<sub>s2</sub> là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu sau khi thêm dung dịch aldehyd dehydrogenase.

$A_{b1}$  là độ hấp thụ của dung dịch mẫu trắng trước khi thêm dung dịch aldehyd dehydrogenase.

$A_{b2}$  là độ hấp thụ của dung dịch mẫu trắng sau khi thêm dung dịch aldehyd dehydrogenase.

$m$  là khối lượng chế phẩm (g) tính theo chế phẩm khan.

$C$  là nồng độ (mg/ml) của acetaldehyd trong dung dịch đối chiếu, tính được bằng cách lấy lượng cân của acetaldehyd amoni trimer trihydrat nhân với 0,72.

### Peroxyd

Không được quá 0,04 %, tính theo  $H_2O_2$ .

**Dung dịch gốc:** Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 4,0 g chế phẩm khan trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch thử:** Thêm 2 ml dung dịch titan trichlorid - acid sulfuric (TT) vào 25,0 ml dung dịch gốc. Để yên trong 30 min.

**Mẫu trắng:** Thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 13 % (tt/tt) vào 25,0 ml dung dịch gốc.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 405 nm không được quá 0,35.

### Hydrazin

Không được quá 1 phần triệu.

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

**Bản mỏng:** Silica gel đã được silian hóa  $F_{254}$ .

**Dung môi khai triển:** Nước - methanol (1 : 2).

**Dung dịch thử:** Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 2,5 g chế phẩm khan trong 25 ml nước. Thêm 0,5 ml dung dịch salicylaldehyd 5 % trong methanol. Trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 15 min. Để nguội, thêm 2,0 ml toluen (TT), lắc trong 2 min rồi ly tâm. Sử dụng lớp dịch phía trên.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 90 mg salicylaldehyd azin (TT) trong toluen (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng toluen (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Giá trị  $R_f$  của salicylaldehyd azin khoảng 0,3. Vết tương ứng với salicylaldehyd azin trên sắc đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

### Acid formic

Không được quá 0,5 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Pha loãng 5 ml acid perchloric (TT) thành 1000 ml bằng nước.

**Dung dịch thử:** Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 2,0 g chế phẩm khan trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch thử gốc). Chuyển hỗn dịch trong nước của nhựa trao đổi ion acid mạnh dùng cho sắc ký cột vào cột có đường kính trong khoảng 0,8 cm

để được lớp chất nhồi cao khoảng 20 mm và giữ lớp chất nhồi luôn ngập trong nước. Rót 5 ml nước vào cột và điều chỉnh tốc độ nhỏ giọt khoảng 20 giọt/phút. Khi mực nước hạ xuống gần tới lớp nhựa trao đổi ion acid mạnh thì rót dung dịch thử gốc vào cột. Bỏ 2 ml dịch rửa giải đầu, lấy 1,5 ml dịch tiếp theo dùng làm dung dịch thử.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 0,100 g acid formic khan (TT) trong nước 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 nước.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột dài (25 cm - 30 cm), đường kính trong 4 mm - 8 mm được nhồi pha tinh nhựa trao đổi ion acid mạnh dùng cho cột sắc ký (5 - 10  $\mu$ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh để thời gian lưu của acid formic khoảng 11 min.

Thể tích tiêm: 50  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối không được quá 2,0 %.

**Giới hạn:**

Acid formic: Diện tích pic acid formic trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### Tạp chất A

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Acetonitril - nước (10 : 90).

**Dung dịch thử:** Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,250 g chế phẩm khan trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 50,0 mg 1-vinylpyrrolidin-2-on (TT) (tạp chất A) trong methanol (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 pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 10,0 mg 1-vinylpyrrolidin-2-on (TT) và 0,5 g vinyl acetat (TT) trong methanol (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 pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Tiền cột kích thước (2,5 cm  $\times$  4 mm) được nhồi pha tinh C (5  $\mu$ m).

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4 mm) được nhồi pha tinh C (5  $\mu$ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của pic tương ứng với tạp chất A khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 50  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất

A với pic của vinyl acetat ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A của 6 lần tiêm dung dịch đối chiếu (1) không quá 2,0 %.

Sau khi tiêm dung dịch thử, đợi khoảng 2 min và rửa tiền cột bằng cách cho pha động chạy ngược chiều qua cột trong 30 min với tốc độ dòng như trên.

**Giới hạn:**

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 1-Ethenylpyrrolidin-2-on (1-vinylpyrrolidin-2-on).

### Tạp chất B

Không được quá 3,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Nước đã điều chỉnh đến pH 2,4 bằng *acid phosphoric* (TT).

**Dung dịch thử:** Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,100 g chế phẩm khan trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 0,100 g 2-pyrrolidon (TT) (tạp chất B) trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

**Điều kiện sắc ký:**

Tiền cột kích thước (2,5 cm × 3 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl* dùng cho sắc ký (5 μm).

Cột kích thước (25 cm × 3 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của pic tương ứng với tạp chất B khoảng 11 min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất B của 6 lần tiêm dung dịch đối chiếu không quá 2,0 %.

Sau mỗi lần tiêm dung dịch thử, rửa tiền cột bằng cách cho pha động chạy ngược chiều qua cột trong 30 min với tốc độ dòng như trên.

**Giới hạn:**

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

**Ghi chú:**

Tạp chất B: Pyrrolidin-2-on (2-pyrrolidon).

### Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### Nước

Không được quá 5,0 % (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

Cân chính xác khoảng 0,100 g chế phẩm (*m* mg) vào bình đốt Kjeldahl. Thêm 5 g hỗn hợp gồm 1 g *đồng sulfat* (TT), 1 g *titan dioxyd* (TT), 33 g *kali sulfat* (TT) và 3 viên bi thủy tinh. Tráng sạch lượng chế phẩm dính ở cổ bình bằng một lượng nhỏ nước. Thêm 7 ml *acid sulfuric* (TT) dọc theo thành bình và trộn đều bằng cách thỉnh thoảng xoay nhẹ bình. Đậy bình bằng phễu thủy tinh có cuống dài rồi đun nóng từ từ cho đến khi dung dịch có màu xanh ánh vàng và thành bình không còn chất chưa carbon hóa hết. Tiếp tục đun bình trong 45 min rồi làm lạnh. Hòa tan phần chất rắn bằng cách thêm từ từ 20 ml nước. Tiếp tục làm lạnh và lắp bình vào bộ cất kéo hơi nước. Thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd* 42 % (TT) qua phễu. Tráng phễu bằng 10 ml nước rồi cất ngay bằng hơi nước. Hứng 80 ml đến 100 ml dịch cất vào bình có chứa 30 ml *dung dịch acid boric* 4 % (TT), 3 giọt *dung dịch xanh bromocresol - đỏ methyl* (TT) và lượng nước đủ để làm ngập đầu của bộ phận ngưng tụ. Vào cuối quá trình cất, hạ thấp bình hứng sao cho đầu của bộ phận ngưng tụ cao hơn bề mặt của dung dịch acid. Tráng đầu cuối của bộ phận ngưng tụ với một lượng nhỏ nước.

Định lượng dịch cất bằng *dung dịch acid sulfuric* 0,025 *M* (CĐ) cho đến khi màu chuyển từ xanh lá cây sang xanh lam nhạt rồi chuyển sang đỏ tím ánh lục nhạt.

Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch acid sulfuric* 0,025 *M* (CĐ) tương đương với 0,7004 mg N.

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

*Các đặc tính sau liên quan đến povidon dùng như chất trợ tan và chất ổn định trong các dạng bào chế lỏng.*

### Độ nhớt

Xác định độ nhớt động lực bằng nhớt kế mao quản với dung dịch 10 % (tính theo chế phẩm khô) ở 25 °C. Các giá trị điển hình được trình bày trong Bảng 1.

**Khối lượng phân tử** (xem Độ nhớt, được biểu thị bằng giá trị K)

Giá trị điển hình được trình bày trong Bảng 1.

Các đặc tính sau liên quan đến povidon dùng như chất kết dính trong viên và cốm.

**Bảng 1: Khoảng độ nhớt điển hình và khoảng độ nhớt được biểu thị qua giá trị K.**

|              | Khoảng độ nhớt<br>(mPa.s) | Khối lượng phân<br>tử: Độ nhớt biểu<br>thị bằng giá trị K |
|--------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Povidon K 12 | 1,3 - 2,3                 | 11 - 14                                                   |
| Povidon K 17 | 1,5 - 3,5                 | 16 - 18                                                   |
| Povidon K 25 | 3,5 - 5,5                 | 24 - 27                                                   |
| Povidon K 30 | 5,5 - 8,5                 | 28 - 32                                                   |
| Povidon K 90 | 300 - 700                 | 85 - 95                                                   |

**POVIDON IOD*****Povidonum iodinatum***

Povidon iod là phức hợp của iod và povidon, phải chứa từ 9,0 % đến 12,0 % iod, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Điều chế**

Sử dụng povidon đạt các tiêu chuẩn trong chuyên luận Povidon. Povidon dùng để điều chế povidon iod có thể có hàm lượng acid formic không được quá 2,0 % và hàm lượng nước không được quá 8,0 %.

**Tính chất**

Bột vô định hình màu nâu vàng hoặc nâu đỏ. Tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong acetone.

**Định tính**

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của povidon iod chuẩn.  
B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 10 ml nước và thêm 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT). Màu xanh lam đậm xuất hiện.

**pH**

Từ 1,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

**Iodid**

Không được quá 6,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 100 ml nước. Thêm natri metabisulfite (TT) đến khi mất màu của iod. Thêm 25,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD), 10 ml acid nitric (TT) và 5 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT). Định lượng bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CD). Tiến hành song song mẫu trắng.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 12,69 mg tổng iod. Tính hàm lượng phần trăm của iodid trong chế phẩm bằng cách lấy hàm lượng phần trăm của iod toàn phần tính theo chế phẩm đã làm khô trừ đi hàm lượng phần trăm của iod xác định được từ phép Định lượng.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).  
(0,500 g; 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**

Chuyển 1,000 g chế phẩm vào bình cầu có nắp có chứa 150 ml nước và khuấy trong 1 h. Thêm 0,1 ml dung dịch acid acetic loãng (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD), dùng dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD) tương đương với 12,69 mg iod.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Sát trùng.

**Chế phẩm**

Thuốc nhỏ mắt, thuốc súc miệng, dung dịch thuốc dùng ngoài.

**DUNG DỊCH POVIDON IOD*****Solutio Povidoni Iodini***

Dung dịch povidon iod là dung dịch thuốc dùng ngoài chứa povidon iod.

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 iod, I,** từ 0,85 % đến 1,20 % (kl/tt).

**Tính chất**

Chất lỏng màu nâu thẫm.

**Định tính**

A. Pha loãng 1 ml chế phẩm với nước thành 20 ml. Lấy 1 ml dung dịch vừa pha loãng, thêm vào đó 1 ml dung dịch hỗn hợp gồm 1 ml hồ tinh bột (TT) và 9 ml nước, dung dịch có màu xanh thẫm.

B. Chuyển 10 ml chế phẩm vào bình nón 50 ml và phủ lên miệng bình miếng giấy lọc đã được tẩm 0,05 ml hồ tinh bột (TT), giấy lọc không chuyển màu xanh trong 60 s.

C. Pha loãng 20 ml chế phẩm với nước thành 100 ml. Lấy 10 ml dung dịch này và thêm vào đó từng giọt dung dịch natri thiosulfat 0,1 M cho đến khi dung dịch mất màu của iod, để 5 ml cho thử nghiệm D. Lấy 5 ml dung dịch, thêm vào 10 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và 5 ml dung dịch kali dicromat 7,0 %, xuất hiện tủa màu đỏ.

D. Lấy 5 ml dung dịch ở thử nghiệm C để lại, thêm 2 ml dung dịch amoni cobalthiocyanat (được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,75 g cobalt nitrat (TT) và 15 g amoni thiocyanat (TT) trong nước rồi thêm nước vừa đủ 100 ml, dung dịch pha dùng trong ngày) vừa mới acid hóa bằng dung dịch acid hydrochloric 5 M (TT), dung dịch có tủa màu xanh lam.



**pH**

Từ 1,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

**Iodid**

Không quá 0,6 % khi tiến hành theo phương pháp sau:

Pha loãng 5 ml dung dịch chế phẩm với nước thành 100 ml và thêm *natri metabisulfat* (TT) cho đến khi màu của iod biến mất. Thêm 25 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ), 10 ml acid nitric (TT) và 5 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ). Tiến hành song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 12,69 mg iod toàn phần.

Tính hàm lượng phần trăm iod toàn phần và trừ cho hàm lượng phần trăm của iod đã được xác định trong phần định lượng để thu được hàm lượng phần trăm của iodid.

**Định lượng**

Lấy 10,0 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 150 ml, chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ) tương đương với 2,538 mg iod, I.

**Bảo quản**

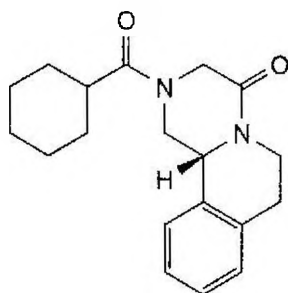
Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc bôi ngoài da chống nhiễm khuẩn.

**Hàm lượng thường dùng**

Dung dịch 10 %.

**PRAZIQUANTEL****Praziquantelum**

và đồng phân đối quang

$C_{19}H_{24}N_2O_2$

P.t.l: 312,4

Praziquantel là (11bRS)-2-(cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a] isoquinolin-4-on, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 %  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid.

**Định tính**

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của praziquantel chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt 50 mg chế phẩm và 50 mg praziquantel chuẩn trong 2 ml methanol (TT). Bốc hơi và làm khô cẩn ở nhiệt độ 60 °C và dưới áp suất không quá 0,7 kPa. Ghi lại phổ hồng ngoại của các cặn mới thu được.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT) - nước dùng cho sắc ký (45 : 55).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg praziquantel chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg praziquantel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A và B) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 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 (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và (3).

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

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

Thời gian lưu tương đối so với praziquantel (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 2,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của praziquantel ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

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

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

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 (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (11bRS)-2-benzoyl-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin-4-on.

Tạp chất B: 2-(cyclohexylcarbonyl)-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin-4-on.

Tạp chất C: N-formyl-N-[2-oxo-2-(1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)ethyl]cyclohexanecarboxamid.

### 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; áp suất không quá 0,7 kPa; phosphor pentoxyd; 50 °C; 2 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 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 (2) và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic praziquantel thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  của praziquantel chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc trị giun sán.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN PRAZIQUANTEL

### Tabellae Praziquanteli

Là viên nén chứa praziquantel.

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 praziquantel**,  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Dung dịch chế phẩm trong phần thử độ hòa tan phải có phổ hấp thụ từ ngoại tương ứng với phổ của dung dịch praziquantel chuẩn và phải có một cực đại hấp thụ tại bước sóng 263 nm  $\pm$  1 nm.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic praziquantel trong 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 acid hydrocloric 0,1 M (TT) có chứa 2 mg natri lauryl sulfat (TT) trong 1 ml.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, 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 263 nm  $\pm$  1 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch praziquantel chuẩn 0,06 % trong môi trường hòa tan. Tính lượng praziquantel,  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ , hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  trong dung dịch chuẩn.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng praziquantel 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: Acetonitril - nước (60 : 40), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác praziquantel chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ 0,18 mg/ml.

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 0,15 g praziquantel cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 5 min, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Lọc. Pha loãng 3,0 ml dịch lọc thu được thành 25 ml bằng pha động, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m).

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.

**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 không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng praziquantel,  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  của praziquantel chuẩn.

**Bảo quản**

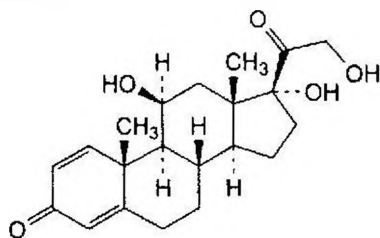
Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C.

**Loại thuốc**

Thuốc trị giun sán.

**Hàm lượng thường dùng**

600 mg.

**PREDNISOLON*****Prednisolonum***

$C_{21}H_{28}O_5$

P.t.l: 360,4

Prednisolon là 11 $\beta$ ,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 96,5 % đến 102,0 %  $C_{21}H_{28}O_5$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình, dễ hút ẩm. Rất khó tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methanol, hơi tan trong aceton và khó tan trong methylen clorid.

**Định tính**

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của prednisolon chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *aceton* (TT), bốc hơi trên cách thủy đến khô và ghi lại phổ hồng ngoại của các cần mới thu được.

B. Trong phần Định lượng: Pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu và diện tích pic tương tự với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

**Góc quay cực riêng**

Từ +113° đến +119°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (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). Tiến hành tránh ánh sáng.

**Pha động A:** Nước.

**Pha động B:** Acetonitril - methanol (50 : 50).

**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril - nước (40 : 60).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch thử (2):** Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg prednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 5 mg prednisolon chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F và J) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 25,0 mg prednisolon chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**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 (3  $\mu$ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 14             | 60                      | 40                      |
| 14 - 20            | 60 → 20                 | 40 → 80                 |
| 20 - 25            | 20                      | 80                      |

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo prednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo prednisolon chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất F và J.

Thời gian lưu tương đối so với prednisolon (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,05; tạp chất J khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm ( $H_p/H_v$ ) ít nhất là 3; trong đó  $H_p$  là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và  $H_v$  là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic prednisolon.

**Giới hạn:**

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tạp chất B, C, J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

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 (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 15 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 11 $\beta$ ,17,21-trihydroxypregna-4-en-3,20-dion (hydrocortison).

Tạp chất B: 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion (prednison).

Tạp chất C: 11 $\beta$ ,17-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednisolon acetat).

Tạp chất D: 6 $\beta$ ,11 $\beta$ ,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (6 $\beta$ -hydroxyprednisolon).

Tạp chất E: 11 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (14 $\alpha$ -hydroxyprednisolon).

Tạp chất F: 11 $\alpha$ ,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (11-*epi*-prednisolon).

Tạp chất G: 11 $\beta$ ,17,20 $\beta$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3-on (20 $\beta$ -hydroxyprednisolon).

Tạp chất H: 11 $\beta$ ,17,21-trihydroxypregna-1,4,6-trien-3,20-dion ( $\Delta^6$ -prednisolon).

Tạp chất I: 11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (17-deoxyprednisolon).

Tạp chất J: 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (11-deoxyprednisolon).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).  
(0,500 g; 105 °C).

### 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 (2), dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng phần trăm của  $C_{21}H_{28}O_5$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của  $C_{21}H_{28}O_5$  trong prednisolon chuẩn.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Corticosteroid.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN PREDNISOLON

### Tabellae Prednisoloni

Là viên nén chứa prednisolon.

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 của prednisolon**,  $C_{21}H_{28}O_5$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lắc một lượng bột viên với *aceton* (TT), lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của prednisolon.

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

**Bản mỏng:** *Kieselguhr G* được xử lý bằng cách đặt bản mỏng khô vào bình có chứa hỗn hợp *formamid* - *aceton* (1 : 9). Để dung môi chạy hết chiều dài bản mỏng, lấy bản mỏng ra và để bay hơi hết dung môi. Sử dụng bản mỏng trong vòng 2 h.

**Dung môi khai triển:** *Cloroform*.

**Dung môi hòa tan:** *Cloroform* - *methanol* (9 : 1).

**Dung dịch thử:** Lấy 25 mg cặn thu được ở phép thử A hòa tan trong 10 ml dung môi hòa tan.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 25 mg prednisolon chuẩn trong 10 ml dung môi hòa tan.

**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  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cùng chiều chạy dung môi như khi xử lý bản mỏng đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và sấy bản mỏng 15 min ở 120 °C, phun lên bản mỏng nóng dung dịch *acid sulfuric* trong *ethanol* (TT). Sấy tiếp bản mỏng ở 120 °C thêm 10 min. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, và kích thước với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Trong bình định mức 1000 ml, trộn 220 ml *tetrahydrofuran* (TT) với 700 ml nước, trộn đều cẩn thận.

và để cho cân bằng. Pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước và trộn đều.

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên tương ứng 10 mg prednisolon với 25 ml methanol (TT) trong 10 min và lắc siêu âm trong 2 min. Lọc và rửa phễu lọc 2 lần, mỗi lần bằng 10 ml methanol (TT). Tập trung dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi đến khô bằng cất quay trong cách thủy ẩm. Hòa tan cần thu được trong 10 ml tetrahydrofuran (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng nước.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch tetrahydrofuran (TT) 50 % (tt/tt).

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan 2 mg prednisolon chuẩn và 2 mg hydrocortison chuẩn trong pha động để được 100,0 ml.

**Mẫu trắng:** Dung dịch tetrahydrofuran (TT) 50 % (tt/tt).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm), Cột Alltima C18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Cân bằng cột bằng pha động khoảng 30 min.

Tiêm dung dịch phân giải. Khi sắc ký đồ ghi được trong điều kiện trên thì thời gian lưu của prednisolon khoảng 14 min và của hydrocortison khoảng 15,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic prednisolon và pic hydrocortison ít nhất là 2,2. Nếu cần thiết, có thể điều chỉnh tỉ lệ của tetrahydrofuran trong pha động.

Tiêm lần lượt theo thứ tự mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 4,5 lần thời gian lưu của pic chính.

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 pic chính của dung dịch đối chiếu (1 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3 %). Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu và các pic có thời gian lưu là 3 min hoặc nhỏ hơn.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Tiến hành xác định lượng prednisolon hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng. So sánh với dung dịch chuẩn prednisolon pha trong nước có nồng độ tương đương, có thể dùng một lượng nhỏ methanol (TT) (không quá 5 % thể tích) để hòa tan chuẩn trước khi hòa loãng với nước.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng prednisolon,  $C_{21}H_{28}O_5$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

## Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Methanol - nước (58 : 42).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch chứa 0,005 % prednisolon chuẩn và 0,0075 % dexamethason chuẩn (nội chuẩn) trong hỗn hợp methanol - nước (58 : 42).

**Dung dịch thử (1):** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 5 mg prednisolon vào bình định mức 100 ml, thêm 58 ml methanol (TT) lắc trong 10 min, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc.

**Dung dịch thử (2):** Tiến hành như dung dịch thử (1) nhưng thêm 10 ml dung dịch dexamethason 0,075 % trong methanol (TT) (nội chuẩn) và 48 ml methanol (TT).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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 phân giải giữa hai pic prednisolon và dexamethason phải lớn hơn 2,5. Số đĩa lý thuyết tính trên pic prednisolon, phải lớn hơn 15000/m.

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

Tính hàm lượng prednisolon,  $C_{21}H_{28}O_5$ , có trong viên dựa vào tỷ lệ diện tích pic prednisolon và dexamethason thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử (2) và hàm lượng  $C_{21}H_{28}O_5$  của prednisolon chuẩn.

## Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

## Loại thuốc

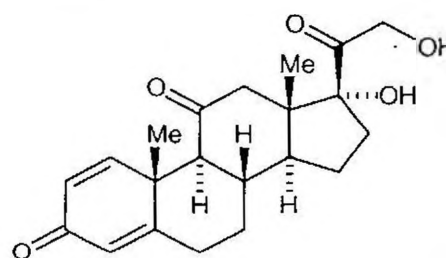
Corticosteroid.

## Hàm lượng thường dùng

5 mg.

## PREDNISON

### Prednisonum



$C_{21}H_{26}O_5$

P.t.1: 358,4

Prednison là 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion; phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 %  $C_{21}H_{26}O_5$ , tinh theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh đa hình, trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

### 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 prednison chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu aceton (TT), bốc hơi dung môi trên cách thủy đến khô, lấy các cân ghi phổ lại.

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

*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 hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 20 mg prednison chuẩn trong hỗn hợp methanol - methylen clorid (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 10 mg betamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l 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 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 vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại và kích thước với vết 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 tách rõ ràng.

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*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 bằng 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 0,4 ml dung dịch A cho vào một ống thủy tinh (100 mm  $\times$  20 mm) có nút mài hay có nắp polytetrafluoroethylen và làm bay hơi dung môi bằng cách đun nóng nhẹ dưới luồng khí nitrogen. Thêm 2 ml *dung dịch acid acetic 15 %* (tt/tt) và 50 mg *natri bismuthat* (TT). Đậy nút ống và lắc hỗn dịch bằng máy lắc cơ học 1 h trong điều kiện tránh ánh sáng. Thêm tiếp 2 ml *dung dịch acid acetic 15 %* (tt/tt) và lọc vào bình gạn 50 ml, rửa phễu lọc hai lần, mỗi lần với 5 ml nước. Lắc dịch lọc trong với 10 ml *methylen clorid* (TT). Rửa lớp dung môi hữu cơ với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), sau đó bằng nước hai lần, mỗi lần với 5 ml. Loại nước bằng *natri sulfat khan* (TT). *Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 25 mg prednison 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 0,4 ml dung dịch A bằng 0,4 ml dung dịch B. *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1); 50  $\mu$ l dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2), chấm hai dung dịch cuối từng lượng nhỏ một để được những vết nhỏ. 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 từ ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 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  $R_f$  cao 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 vàng xuất hiện cùng với huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Đổ dung dịch này vào 10 ml nước và lắc đều, màu bị nhạt dần nhưng huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại không bị mất đi.

### Góc quay cực riêng

Từ +167° đến +175°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 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 A:* Trong bình định mức 1000 ml, trộn 100 ml *acetonitril* (TT) với 200 ml *methanol* (TT) và 650 ml nước, để yên cho cân bằng, thêm nước đến vạch và lắc đều.

*Pha động B:* Acetonitril (TT).



**Dung dịch thử:** Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.

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

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan 2 mg prednison chuẩn và 2 mg prednisolon chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng 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 ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) | Ghi chú                                            |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|
| 0                  | 100                     | 0                       | Đẳng dòng.                                         |
| 25                 | 100                     | 0                       | Bắt đầu gradient tuyến tính.                       |
| 40                 | 40                      | 60                      | Kết thúc sắc ký, chuyển sang 100 B.                |
| 41                 | 0                       | 100                     | Bắt đầu chạy với B.                                |
| 46                 | 0                       | 100                     | Kết thúc chạy với B, quay lại chạy 100 A.          |
| 47                 | 100                     | 0                       | Bắt đầu cân bằng cột với A.                        |
| 52 = 0             | 100                     | 0                       | Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu mũi tiêm tiếp theo. |

Cân bằng cột ít nhất 30 min với pha động B, sau đó 5 min với pha động A. Để tiến hành mũi tiêm tiếp theo dùng điều kiện đã ghi trong bảng trên từ phút 40,0 đến phút 52,0. 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.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu của pic prednison khoảng 19 min và của pic prednisolon khoảng 23 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic prednison và pic prednisolon ít nhất là 2,7. Nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A.

Tiêm mẫu trắng là *methanol* (TT), dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

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

Diện tích của bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được lớn hơn 0,25 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 0,75 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (0,75 %).

Bỏ qua các pic ứng với pic của mẫu trắng và pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính 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 pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử 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 238 nm.

Tính hàm lượng  $C_{21}H_{26}O_5$  theo A (1 %, 1 cm), lấy 425 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 238 nm.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

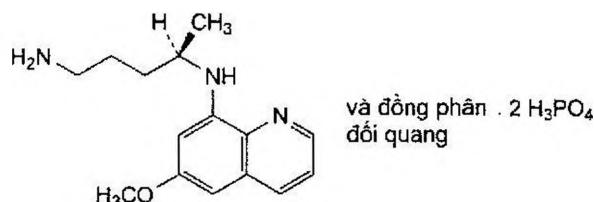
Corticosteroid.

### Chế phẩm

Viên nén.

## PRIMAQUIN DIPHOSPHAT

### *Primaquini diphosphas*



$C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$

P.t.l: 455,3

Primaquin diphosphat là (4*RS*)-*N*<sup>4</sup>-(6-methoxyquinolin-8-yl)pentan-1,4-diamin bisphosphat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 %  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh màu da cam. Tan trong nước, thực tế không tan trong *ethanol* 96 %.

Cháy ở khoảng 200 °C kèm theo phân hủy.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, 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 của primaquin diphosphat chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

Hòa tan riêng biệt 0,1 g chế phẩm và 0,1 g chất chuẩn trong 5 ml nước, thêm 2 ml dung dịch amoniac 2 M (TT),

5 ml *methylen clorid* (TT) và lắc. Làm khan lớp *methylen clorid* bằng 0,5 g *natri sulfat khan* (TT). Chuẩn bị mẫu trắng dùng 0,3 g *kali bromid* (TT). Nhỏ từng giọt một 0,1 ml lớp *methylen clorid* lên đĩa, để *methylen clorid* bốc hơi hết giữa các lần nhỏ, rồi làm khô đĩa ở 50 °C trong 2 min.

B. Phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-VIS (Phụ lục 4.1).

*Dung dịch thử (1)*: Hòa tan 15 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch thử (2)*: Pha loãng 5,0 ml *dung dịch thử (1)* thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT). Phổ hấp thụ ánh sáng của *dung dịch thử (1)* trong khoảng bước sóng từ 310 nm đến 450 nm phải cho 2 cực đại hấp thụ ở 332 nm và 415 nm. Độ hấp thụ riêng ở các cực đại này lần lượt là từ 45 đến 52 và từ 27 đến 35.

Phổ hấp thụ ánh sáng của *dung dịch thử (2)* trong khoảng bước sóng từ 215 nm đến 310 nm phải cho 3 cực đại hấp thụ ở 225 nm, 265 nm và 282 nm. Độ hấp thụ riêng ở các cực đại này lần lượt là từ 495 đến 515, từ 335 đến 350 và từ 330 đến 345.

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

càng nhanh càng tốt trong điều kiện tránh ánh sáng. Chuẩn bị các *dung dịch* ngay trước khi dùng.

*Bản mỏng*: *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

*Dung môi khai triển*: *Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid* (1 : 40 : 60).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 1 ml *dung dịch* thu được thành 10 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của *methanol* (TT) và *nước*.

*Dung dịch đối chiếu*: Hòa tan 20 mg primaquin diphosphat chuẩn trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng *methanol* (TT).

*Cách tiến hành*: Rửa bản mỏng trước bằng *dung môi* khai triển. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi *dung dịch* trên và 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 tương ứng về vị trí và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu*.

D. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 2 ml

*dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml *methylen clorid* (TT). Lớp *nước*, sau khi đã acid hóa bằng *acid nitric* (TT), phải cho phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: *Amoniac đậm đặc - methanol - hexan - methylen clorid* (0,1 : 10 : 45 : 45).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng *dung môi*. Thêm 0,2 ml *amoniac đậm đặc* (TT) vào 1,0 ml *dung dịch* thu được và lắc với 10,0 ml *pha động*. Dùng lớp *dịch* trong ở phía dưới.

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 50 mg primaquin diphosphat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5,0 ml

với cùng *dung môi*. Thêm 0,2 ml *amoniac đậm đặc* (TT) vào 1,0 ml *dung dịch* thu được và lắc với 10,0 ml *pha động*. Dùng lớp *dịch* trong ở phía dưới.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Pha loãng 3,0 ml *dung dịch thử* thành 100,0 ml bằng *pha động*.

*Dung dịch đối chiếu (3)*: Pha loãng 1,0 ml *dung dịch thử* thành 10,0 ml bằng *pha động*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 50,0 ml bằng *pha động*.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi *pha tĩnh silica gel dùng cho sắc ký* (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 261 nm.

Tốc độ dòng: 3,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành*:

Tiến hành sắc ký với thời gian ít nhất gấp 2 lần thời gian lưu của primaquin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (1)*, pic ngay trước pic chính có diện tích pic bằng khoảng 6 % so với diện tích pic chính; độ phân giải giữa pic ở ngay trước pic chính và pic chính ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (3)*, tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính.

*Giới hạn*:

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

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

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g; 105 °C).

### Định lượng

Hòa tan 0,2000 g chế phẩm trong 40 ml *acid acetic khan* (TT) bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N* (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). 1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N* (CD) tương đương với 22,77 mg  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ .

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Chống sốt rét.

### Chế phẩm

Viên nén.

### VIÊN NÉN PRIMAQUIN DIPHOSPHAT

#### *Tabellae Primaquini diphosphas*

Là viên nén chứa primaquin diphosphat.

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 primaquin diphosphat**,  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 10 mg primaquin diphosphat với 5 ml nước, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 1 ml dung dịch *ceri amoni sulfat* 5 % trong *acid nitric loãng*, dung dịch có màu tím đậm.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 50 mg primaquin diphosphat với 5 ml nước, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 2 ml dung dịch *natri hydroxyd* 1 M (TT), lọc. Trung tính hóa dịch lọc bằng dung dịch *acid nitric loãng* (TT), dung dịch thu được cho phản ứng đặc trưng của phosphat (Phụ lục 8.1).

C. Lắc kỹ một lượng bột viên với dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ primaquin diphosphat khoảng 15 µg/ml, lọc. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 265 nm và 282 nm.

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 50 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 với môi trường hòa tan (nếu cần). Xác định hàm lượng primaquin diphosphat được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). So sánh với dung dịch primaquin diphosphat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Pha động: *Methanol* - dung dịch *natri pentansulfonat* (có thể điều chỉnh tỷ lệ cho thích hợp).

Dung dịch *natri pentansulfonat*: Hòa tan 961 mg *natri pentansulfonat* (TT) và 1 ml *acid acetic băng* (TT) vào 400 ml nước, trộn đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 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 trên sắc ký đồ từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 3,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng primaquin diphosphat,  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ , được hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$  của primaquin diphosphat chuẩn. Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng primaquin diphosphat so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

#### Định lượng

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 0,2 g primaquin diphosphat vào một cốc có mỏ, thêm 50 ml nước và khoảng 5 ml *acid hydrochloric* (TT). Tiến hành chuẩn độ bằng dung dịch *natri nitrit* 0,05 M (CĐ) theo Phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4).

1 ml dung dịch *natri nitrit* 0,05 M (CĐ) tương đương với 22,77 mg  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ .

#### Bảo quản

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

#### Loại thuốc

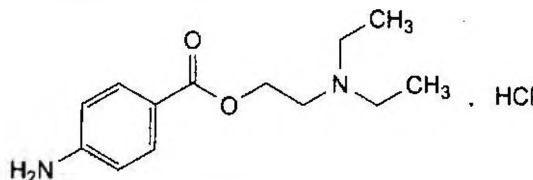
Chống sốt rét.

#### Hàm lượng thường dùng

13,2 mg primaquin diphosphat (tương ứng với 7,5 mg primaquin base).

#### PROCAIN HYDROCLORID

*Procaini hydrochloridum*



$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$

P.t.l: 272,8

Procain hydroclorid là 2-(diethylamino)ethyl-4-amino benzoat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

#### Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

#### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

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

B. Điểm chảy từ 154 °C đến 158 °C (Phụ lục 6.7).

C. Thêm 0,5 ml *acid nitric bốc khói* (TT) vào 5 mg chế phẩm, bốc hơi tới khô trên cách thủy. Để nguội rồi hòa tan cân trong 5 ml *aceton* (TT), thêm 1 ml dung dịch *kali hydroxyd* 0,1 M trong *ethanol* (TT). Chỉ có màu đỏ nâu xuất hiện.

D. Thêm 2 ml nước, 0,5 ml dung dịch *acid sulfuric* 1 M (TT) vào 0,2 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), lắc đều và thêm 1 ml dung dịch *kali permanganat* (TT) 0,1 %. Màu biến mất ngay.

## THUỐC TIÊM PROCAIN HYDROCLORID

E. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).  
F. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 100 ml bằng nước.  
2 ml dung dịch thu được cho phản ứng đặc trưng 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 50 ml bằng cùng dung môi.

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

### pH

Từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyl (TT).

### Tạp chất liên quan

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Acid acetic băng - hexan - dibutyl ether (4 : 16 : 80).

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

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 50 mg acid 4-aminobenzoic (TT) trong nước và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng nước.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm, lấy bản mỏng ra và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,05 %). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử nằm trên đường xuất phát.

### Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi, lọc. Lấy 10 ml dịch lọc tiến hành theo phương pháp 5. Dùng 5 ml dung dịch chì 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).  
(1,00 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 0,400 g chế phẩm trong 50 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT), thêm 3 g kali bromid (TT). Làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng dung dịch natri

## DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

nitrit 0,1 M (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ) tương đương với 27,28 mg C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Gây tê tại chỗ.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm.

## THUỐC TIÊM PROCAIN HYDROCLORID

### *Injectio Procaini hydrochloridi*

Là dung dịch vô khuẩn của procain 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 procain hydroclorid,** C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

### Định tính

A. Bay hơi đến khô một thể tích chế phẩm tương đương với 30 mg procain hydroclorid trên cách thủy. Tiếp tục làm khô cần trong bình hút ẩm với silica gel trong 18 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của procain hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 10 mg cần thu được ở mục A trong 1 ml nước, thêm 1 giọt acid hydrochloric (TT) và 1 giọt dung dịch natri nitrit 10 % (TT), sau 1 min đến 2 min thêm 1 ml dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT), lắc đều, sẽ có tủa màu đỏ.

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

### pH

Từ 3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

### Acid 4-aminobenzoic

Không được quá 1,2 %.

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

*Bản mỏng:* Silica gel H và natri carboxymethylcellulose.

*Dung môi khai triển:* Benzen - acid acetic băng - acetone - methanol (14 : 1 : 1 : 4).

*Dung dịch thử:* Pha loãng chế phẩm trong ethanol (TT) để được dung dịch có chứa 2,5 mg procain hydroclorid trong 1 ml.  
*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT) trong ethanol (TT) chứa 30 µg trong 1 ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và phun dung dịch

*p*-dimethylamino benzaldehyd (hỗn hợp của 100 ml dung dịch *p*-dimethylamino benzaldehyd 2 % trong ethanol (TT) và 5 ml acid acetic băng (TT)). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với acid 4-aminobenzoic không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

#### Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 0,2 g procain hydroclorid, thêm 50 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT), 3 g kali bromid (TT). Làm lạnh trong nước đá đến nhiệt độ khoảng 10 °C đến 15 °C. Chuẩn độ bằng dung dịch natri nitrit 0,05 M (CĐ) (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,05 M (CĐ) tương đương với 13,64 mg  $C_{13}H_{21}N_3O_2 \cdot HCl$ .

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

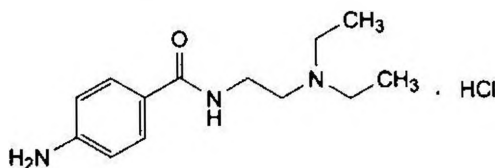
Gây tê tại chỗ, gây tê cột sống.

#### Hàm lượng thường dùng

1 %, 2 %, 5 %.

### PROCAINAMID HYDROCLORID

#### Procainamidi hydrochloridum



$C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$

P.t.l: 271,8

Procainamid hydroclorid là 4-amino-*N*-[2-(diethyl-amino)ethyl]-benzamid hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 %  $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

#### Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay vàng rất nhạt, dễ hút ẩm.

Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, khó tan trong aceton, thực tế không tan trong ether.

#### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 procainamid hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 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 natri hydroxyd 0,1 M (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được từ bước sóng 220 nm đến 350 nm cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 273 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 580 đến 610.

C. Điểm chảy: 166 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).

D. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml bằng nước. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 2 ml bằng nước. 1 ml dung dịch thu được cho phản ứng 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 dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn màu mẫu  $N_6$  (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

#### pH

Dung dịch S phải có pH từ 5,6 đến 6,3 (Phụ lục 6.2).

#### Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (15 : 30 : 60).

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

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 200 ml bằng ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu.

#### Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm và 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).

#### 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 dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT), thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh

trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ) tương đương với 27,18 mg  $C_{21}H_{30}O_2 \cdot HCl$ .

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

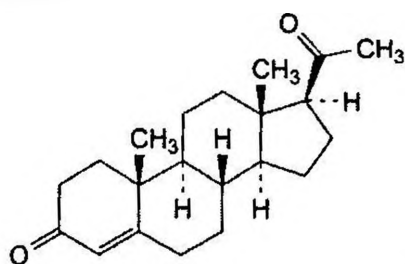
Chống loạn nhịp tim.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

## PROGESTERON

### Progesteronum



$C_{21}H_{30}O_2$

P.t.l: 314,5

Progesteron là pregn-4-en-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 %  $C_{21}H_{30}O_2$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, hơi tan trong acetone và dầu béo.

### Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của progesteron chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và progesteron chuẩn trong ethanol (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ hồng ngoại của các căn mới thu được.

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - methylen clorid (33 : 66).

Hỗn hợp dung môi: Methylen clorid - methanol (9 : 1).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg progesteron chuẩn trong hỗn hợp dung môi tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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 3/4 chiều dài bản mỏng, để bản mỏng khô ngoài không khí

rồi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở 120 °C trong 15 min, để nguội rồi quan sát 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 tương tự về vị trí và kích thước dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm khi so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### Góc quay cực riêng

Từ +186° đến +194°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol (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: Nước.

Pha động B: Acetonitril (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,0 mg progesteron chuẩn và 2,0 mg tạp chất C chuẩn của progesteron trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 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 hình cầu dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 20             | 50                      | 50                      |
| 20 - 27            | 50 → 20                 | 50 → 80                 |
| 27 - 45            | 20                      | 80                      |
| 45 - 50            | 50                      | 50                      |

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 C và pic của progesteron ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất bất kỳ: 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 (2) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).



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

Ghi chú:

Tạp chất A: Pregna-4,14-dien-3,20-dion.

Tạp chất B: (20S)-20-hydroxypregn-4-en-3-on.

Tạp chất C: (20R)-20-hydroxypregn-4-en-3-on.

Tạp chất D: (20S)-3-oxopregn-4-en-20-yl acetat.

Tạp chất E: (20R)-3-oxopregn-4-en-20-yl acetat.

Tạp chất F: 21-(cyclohex-1-enyl)pregn-4-en-3,20-dion.

Tạp chất G: 21-(cyclohexyliden)pregn-4-en-3,20-dion.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).  
(0,500 g; 105 °C; 2 h).

### Định lượng

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 241 nm.

Tính hàm lượng  $C_{21}H_{30}O_2$  trong chế phẩm theo giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 241 nm là 535.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Hormon sinh dục nữ progestin.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm dạng dầu để tiêm bắp, nang mềm, gel bôi âm đạo.

## NANG MỀM PROGESTERON

### *Molles capsulae Progesteroni*

Là nang mềm chứa progesteron.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng progesteron**,  $C_{21}H_{30}O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan* (TT) với khoảng 7 g *silica gel* dùng cho sắc ký cột trong một cốc có mỏ 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối *silica gel* này vào trong cột sắc ký, dùng một đũa thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối *silica gel*. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối *silica gel*. Hòa tan một lượng dịch chứa trong nang với *n-heptan* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan* (TT)

qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mỏ 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mỏ 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết *n-heptan* bằng cách thêm 1 ml *methanol* (TT) và bốc hơi đến khô. Để khô cần trong bình hút ẩm chứa *silica gel* trong 4 h.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Ethanol* 96 % - nước (11 : 9).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến vạch. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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:

Tiến hành sắc ký với dimethyl sulfoxid và xác định thời gian lưu  $t_0$  của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Thừa số dung lượng  $k'$  đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các 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 progesteron,  $C_{21}H_{30}O_2$ , trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{21}H_{30}O_2$  của progesteron chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Hormon progestin.

### Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

**THUỐC TIÊM PROGESTERON****Injectio Progesteroni**

Thuốc tiêm progesteron là dung dịch vô khuẩn của progesteron trong dung môi thích hợp.

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 progesteron**,  $C_{21}H_{30}O_2$ , phải đạt từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan* (TT) với khoảng 7 g silica gel dùng cho sắc ký cột trong một cốc có mô 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối silica gel này vào trong cột sắc ký, dùng một đĩa thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối silica gel. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối silica gel. Pha loãng một lượng dung dịch chế phẩm với *n-heptan* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan* (TT) qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mô 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mô 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết *n-heptan* bằng cách thêm 1 ml *methanol* (TT) và bốc hơi đến khô. Để khô cán trong bình hút ẩm chứa silica gel trong 4 h.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cán phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

**Pha động:** *Ethanol* 96 % - nước (11 : 9).

**Dung dịch thử:** Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

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:**

Tiến hành sắc ký với dimethyl sulfoxid và xác định thời gian lưu  $t_R$  của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và ghi lại pic đáp ứng. Thừa số dung lượng  $k'$  đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các 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 progesteron,  $C_{21}H_{30}O_2$ , dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{21}H_{30}O_2$  của progesteron chuẩn.

**Bảo quản**

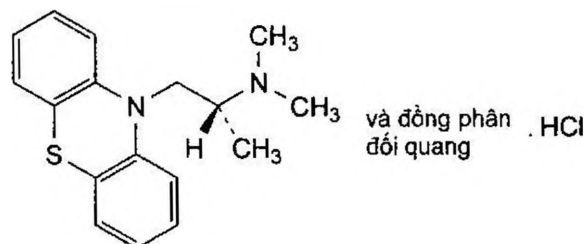
Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Hormon progestin.

**Hàm lượng thường dùng**

50 mg/ml.

**PROMETHAZIN HYDROCLORID****Promethazini hydrochloridum**

$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$

P.t.l: 320,9

Promethazin hydroclorid là (2*RS*)-*N,N*-dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt. Rất tan trong nước, dễ tan trong *ethanol* 96 % và methylen clorid.

Cháy ở khoảng 222 °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.

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

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

**Bản mỏng:** *Kieselguhr*. Nhúng bản mỏng ngập 5 mm trong dung dịch chứa *phenoxyethanol* (TT) 10 % (tt/tt) và *macrogol 300* (TT) 50 g/l trong *aceton* (TT), để dung môi chạy lên ít nhất 17 cm. Lấy ra và dùng bản mỏng ngay.

**Dung môi khai triển:** Hỗn hợp gồm 50 ml *ether dầu hỏa* (50 °C đến 70 °C) (TT) và 1 ml *diethylamin* (TT) đã được trung hòa bằng *phenoxyethanol* (TT) (thêm 3 ml đến 4 ml *phenoxyethanol* (TT) vào hỗn hợp dung môi trên, lắc, gạn và sử dụng lớp chất lỏng phía trên).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 20 mg promethazin hydroclorid chuẩn trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra đặt dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong vài phút rồi quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu huỳnh quang và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Phun dung dịch *acid sulfuric* (TT) 10 % (tt/tt) trong *ethanol* 96 % (TT), màu của vết chính trên sắc ký đồ dung dịch thử phải giống với màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và bền trong ít nhất 20 min.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml nước, thêm từng giọt 1 ml *acid nitric đậm đặc* (TT), tua xuất hiện và nhanh chóng hòa tan tạo ra dung dịch màu đỏ, chuyển sang màu vàng cam và sau đó là màu vàng. Đun nóng, dung dịch chuyển thành màu vàng cam và xuất hiện tua màu đỏ cam.

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

**pH**

Từ 4,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Đo ngay sau khi pha.

**Tạp chất liên quan**

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

**Pha động:** *Methanol* - *acetonitril* - dung dịch đệm pH 7,0 (20 : 30 : 50).

**Dung dịch đệm pH 7,0:** Dung dịch *kali dihydrophosphat* (TT) 3,4 g/l đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch *kali hydroxyd 2 M* (TT).

**Hỗn hợp dung môi:** *Triethylamin* - *methanol* (1 : 1000).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 2,5 mg promethazin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B và C) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml

dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn của promethazin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* có các nhóm liên kết phân cực (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 thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của promethazin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo promethazin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với promethazin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 1,4; tạp chất A khoảng 1,8. 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 B và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0. Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo promethazin chuẩn dùng để định tính pic.

**Giới hạn:**

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,5.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 12 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Phenothiazin.

Tạp chất B: (2RS)-N,N-dimethyl-2-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-1-amin (isopromethazin).

Tạp chất C: (2*RS*)-*N*-methyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin.

Tạp chất D: (2*RS*)-*N,N*-dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin *S*-oxyd.

### Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g trong 5 ml nước, thêm 5 ml aceton (TT) và 5 ml dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT), lọc.

Lấy dịch lọc tiến hành thử theo Phương pháp 5. Dùng 5 ml dung dịch chỉ mẫu 2 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).

### 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 gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) và 50 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). 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 (CĐ) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 32,09 mg  $C_{17}H_{21}ClN_2S$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin  $H_1$  (chống dị ứng).

### Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, siro, kem bôi da.

## KEM PROMETHAZIN HYDROCLORID

### *Cremoris Promethazini hydrochloridi*

Là kem bôi da chứa promethazin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Kem màu trắng đục, thể chất mềm, mịn, đồng nhất.

### Định tính

A. Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg promethazin hydroclorid, vào cốc có mỏ dung tích

100 ml. Thêm 25 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT), làm nóng trong cách thủy ở 60 °C, lắc siêu âm 5 min. Làm lạnh trong nước đá 30 min, lọc, chuyển dịch lọc vào bình gạn dung tích 100 ml. Thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 4 ml carbon disulfid (TT), lắc kỹ trong 2 min. Lấy lớp dịch chiết carbon disulfide, ly tâm (nếu cần) và lọc qua giấy lọc khô để thu được dung dịch trong. Phễu hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phễu hấp thụ hồng ngoại của dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị như sau: Hòa tan 50 mg promethazin hydroclorid chuẩn trong 25 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và chuyển vào bình gạn dung tích 100 ml. Thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 4 ml carbon disulfid (TT), lắc kỹ trong 2 min. Lấy lớp dịch chiết carbon disulfid, ly tâm (nếu cần) và lọc qua giấy lọc khô để thu được dung dịch trong.

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 promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Pha động:** Nước đã được điều chỉnh đến pH 2,3 bằng acid acetic băng - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng chế phẩm, tương ứng với khoảng 10 mg promethazin hydroclorid, vào cốc có mỏ dung tích 100 ml. Thêm khoảng 30 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), làm nóng trong cách thủy ở 60 °C và siêu âm khoảng 3 min. Lặp lại quá trình hòa tan trên thêm hai lần nữa, mỗi lần với 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Chuyển toàn bộ dung dịch trong cốc vào bình định mức dung tích 50 ml, tráng rửa cốc bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và gộp dịch rửa vào bình định mức. Để nguội và thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Làm lạnh trong nước đá trong khoảng 30 min. Lọc qua giấy lọc và bỏ dịch lọc đầu, sau đó để dịch lọc về nhiệt độ phòng. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc trên vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn 0,002 % trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). 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 ở bước sóng 254 nm.

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 lặp lại 6 lần đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi: số đĩa lý thuyết của cột, tính theo pic promethazin hydroclorid, không dưới 3000; độ

phân giải giữa pic promethazin hydroclorid và pic tạp (có thời gian lưu tương đối khoảng 1,1 - 1,2) ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic promethazin hydroclorid không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ , trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn, dựa theo diện tích pic promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  đã biết của promethazin hydroclorid chuẩn.

#### Bảo quản

Nơi khô mát, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Thuốc kháng histamin, chống dị ứng.

#### Hàm lượng thường dùng

2 %.

### SIRÔ PROMETHAZIN HYDROCLORID

#### *Sirupi Promethazini hydrochloridi*

Là sirô thuốc chứa promethazin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Sirô thuốc" (Phụ lục 1.4) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Chuyển một lượng sirô, tương ứng với khoảng 25 mg promethazin hydroclorid vào bình gạn 250 ml. Thêm 10 ml *amoniac* (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 40 ml *cloroform* (TT). Gộp các dịch chiết *cloroform*, rửa với 25 ml *nước* và loại *nước* bằng *natri sulfat khan* (TT). Bốc hơi dịch chiết *cloroform* đến khô trên cách thủy. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cặn thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của promethazin.

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 promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Pha động:** Dung dịch đệm pH 2,3 - *methanol* (40 : 60). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch đệm pH 2,3:** Thêm 2 ml *triethylamin* (TT) vào 1000 ml *nước*, chỉnh pH đến 2,3 bằng *acid acetic băng* (TT).

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng sirô, tương ứng với khoảng 10 mg promethazin hydroclorid, vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric*

0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu m$ .

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn 0,002 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT). Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu m$ .

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu m$ ).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu l$ .

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký lặp lại 6 lần đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết của cột, tính theo pic promethazin hydroclorid, không dưới 3000 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic promethazin hydroclorid không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ , trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn, dựa theo diện tích pic promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, khối lượng riêng (g/ml) của sirô và hàm lượng  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  đã biết của promethazin hydroclorid chuẩn.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Thuốc kháng histamin (chống dị ứng) và giảm đau.

#### Hàm lượng thường dùng

6,25 mg/5 ml và 25 mg/5 ml.

### VIÊN NÉN PROMETHAZIN HYDROCLORID

#### *Tabellae Promethazini hydrochloridi*

Là viên bao chứa promethazin 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 promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ ,** từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 40 mg promethazin hydroclorid, thêm 10 ml *nước* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT). Lắc đều và chiết với 15 ml *ether* (TT). Rửa lớp *ether* với 5 ml *nước*. Lọc dịch chiết *ether* qua *natri sulfat khan* (TT), bay hơi dịch chiết *ether*. Hòa cặn thu được trong 0,4 ml *cloroform* (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ

lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của promethazin.

B. Lấy một lượng bột viên tương đương với khoảng 5 mg promethazin hydroclorid, thêm 5 ml *acid sulfuric* (TT) và để yên 5 min, xuất hiện màu đỏ.

C. Hòa tan một lượng bột viên tương đương 0,2 g promethazin hydroclorid trong 2 ml *nước*, lọc. Bào hòa dịch lọc thu được bằng *kali carbonat* (TT). Chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml *ether* (TT). Bay hơi dịch chiết đến khô, hòa tan cặn trong 2 ml *methanol* (TT). Rót dung dịch thu được vào một dung dịch chứa 0,4 g *acid picric* (TT) trong 10 ml *methanol* (TT) ở nhiệt độ 50 °C. Để nguội, dùng đũa thủy tinh cọ vào thành ống nghiệm để tạo tủa, để yên 3 h đến 4 h và lọc. Các tinh thể thu được, sau khi rửa bằng *methanol* (TT) và làm khô, có nhiệt độ nóng chảy khoảng 160 °C (Phụ lục 6.7).

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu và pha loãng dịch lọc với dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm, dùng dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng promethazin hydroclorid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

#### Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên (đã loại 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 khoảng 25 mg promethazin hydroclorid, chuyển vào một cối nhỏ, thêm 5 ml dung dịch *acid hydrochloric* 2 M (TT) và nghiền kỹ. Dùng 100 ml *nước* chuyển vào bình định mức 250 ml, lắc 15 min và thêm *nước* đến định mức. Trộn đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT) và thêm *nước* đến định mức, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm  $\pm$  1 nm, mẫu trắng là dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 M (TT).

Tính hàm lượng promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín ở nơi khô mát.

#### Loại thuốc

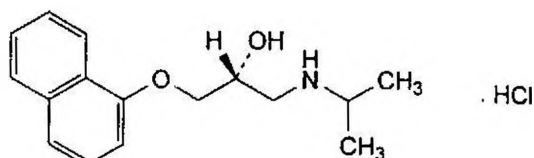
Kháng histamin (thụ thể  $H_1$ ).

#### Hàm lượng thường dùng

15 mg và 25 mg.

### PROPRANOLOL HYDROCLORID

#### *Propranololi hydrochloridum*



và đồng phân đối quang

$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

P.t.l: 295,8

Propranolol hydroclorid là (2RS)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

#### Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Tan trong *nước* và trong *ethanol* 96 %.

#### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, 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 của propranolol hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy từ 163 °C đến 166 °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: *Amoniac* 18 M - *methanol* (1 : 99).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg propranolol hydroclorid chuẩn trong 1 ml *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C và phun dung dịch *anisaldehyd* (TT). Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C đến khi các vết hiện rõ (khoảng 10 min đến 15 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.

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



### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu chuẩn số 6 trong dãy dung dịch chuẩn có gam màu gần với gam màu của dung dịch chế phẩm nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (TT) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng dung môi. Thêm 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) và 0,2 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N* (CE), dung dịch có màu đỏ. Thêm 0,4 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N* (CE), dung dịch có màu vàng.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1,6 g *natri laurylsulfat* (TT) và 0,31 g *tetrabutylamoni dihydrophosphat* (TT) trong hỗn hợp gồm 1 ml *acid sulfuric* (TT), 450 ml *nước* và 550 ml *acetonitril* (TT), điều chỉnh đến pH 3,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 10,0 mg propranolol hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra hiệu năng cột trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 2,0 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.

**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 ở bước sóng 292 nm.

Thời gian cân bằng cột ít nhất là 30 min.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của propranolol.

**Định tính các tạp chất:** Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo propranolol hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra hiệu năng cột để xác định pic của tạp chất A.

**Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:** Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), pic tạp chất A và pic propranolol phải tách nhau đến đường nền.

**Giới hạn:**

**Tạp chất bất kỳ:** 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 (2) (0,1 %).

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: (2RS)-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-1,2-diol (dẫn chất diol).

Tạp chất B: 1,1'-[(1-methylethyl)imino]bis[3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol] (dẫn chất tertiary amin).

Tạp chất C: 1,3-bis(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol (dẫn chất bis-ether).

### Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 2. Chuẩn bị dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu bằng cách pha loãng *dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb* (TT) với hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 25 ml *ethanol 96 %* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CE) tương đương với 29,58 mg C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>.

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Chẹn beta-adrenergic.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

## VIÊN NÉN PROPRANOLOL

### Tabellae Propranololi

Là viên nén chứa propranolol 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 propranolol hydroclorid,** C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.HCl, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g propranolol hydroclorid với 20 ml *nước*, lọc. Kiểm hóa dịch lọc bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và chiết với *ether* (TT) 3 lần, mỗi lần với 10 ml. Rửa dịch chiết ether bằng *nước* đến khi nước rửa hết kiềm. Lọc dịch chiết qua *natri sulfat khan* (TT), để bay hơi dịch chiết đến khô và sấy cần ở 50 °C, áp suất 2 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại

(Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của propranolol.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 290 nm và 319 nm, có một vai ở 306 nm.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp gồm 1,15 g *natri dodecyl sulfat* (TT), 10 ml hỗn hợp dung dịch *acid sulfuric* (TT) - nước (1 : 9), 20 ml dung dịch *tetrabutylamoni dihydrophosphat* 1,7 %, 370 ml nước và 600 ml *acetonitril* (TT), điều chỉnh pH đến 3,3 bằng dung dịch *natri hydroxyd* 2 M (TT).

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên tương ứng 100 mg propranolol hydroclorid với 100 ml *methanol* (TT) và lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 500,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 μm). Cột Hypersil ODS là thích hợp.

Detector quang phổ từ ngoại ở bước sóng 292 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Cân bằng cột bằng pha động khoảng 30 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của pic chính. 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 pic chính của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,8 %).

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 1000 ml dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (TT).

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ propranolol hydroclorid khoảng 10 μg/ml - 30 μg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng propranolol hydroclorid, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.HCl, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 206 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng propranolol hydroclorid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Lấy 1 viên vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml nước, lắc tới khi viên rã hoàn toàn, thêm 30 ml *methanol* (TT), lắc

trong 10 min, pha loãng với *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ propranolol hydroclorid khoảng 20 μg/ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở mục Định lượng, bắt đầu từ “Đo độ hấp thụ của dung dịch...”.

### Định lượng

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 20 mg propranolol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml nước, lắc trong 5 min. Thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với *methanol* (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *methanol* (TT).

Tính hàm lượng propranolol hydroclorid, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.HCl, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 206 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Chẹn beta-adrenergic.

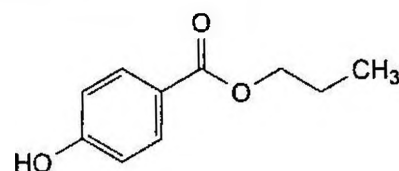
### Hàm lượng thường dùng

10 mg; 20 mg; 40 mg.

## PROPYL PARAHYDROXYBENZOAT

*Propylis parahydroxybenzoas*

Propylparaben, Nipasol M



C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

P.t.l: 180,2

Propyl parahydroxybenzoat là propyl 4-hydroxybenzoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>.

### Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. 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, B.

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 propyl parahydroxybenzoat chuẩn.

B. Điểm chảy từ 96 °C đến 99 °C (Phụ lục 6.7).

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

*Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F<sub>254</sub>.*

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

*Dung dịch thử (1):* Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *aceton* (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 propyl para hydroxy benzoat chuẩn trong *aceton* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

*Cách tiến hành:* Châm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi 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 giống 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.

#### 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 có màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN<sub>6</sub> (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 dioxyd (TT) và 0,1 ml dung dịch lục bromocresol (TT). Dung dịch thu được 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), 5 mg ethyl parahydroxybenzoat (TT) (tạp chất C), 5 mg chế phẩm trong pha động, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. 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 propyl 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  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ 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 2,5 lần thời gian lưu của propyl parahydroxybenzoat.

Thời gian lưu tương đối so với propyl parahydroxybenzoat (thời gian lưu khoảng 4,5 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,7.

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 C và pic của propyl parahydroxybenzoat ít nhất là 3,0.

*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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

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 (3) (0,5 %).

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

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Acid 4-hydroxybenzoic.

Tạp chất B: Methyl 4-hydroxybenzoat (methyl parahydroxybenzoat).

Tạp chất C: Ethyl 4-hydroxybenzoat (ethyl 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 phần trăm của C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> 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 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> trong propyl parahydroxybenzoat chuẩn.

#### Bảo quản

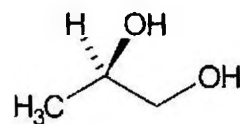
Trong bao bì kín.

#### Loại thuốc

Chất bảo quản kháng khuẩn.

**PROPYLEN GLYCOL**

*Propylenglycolum*



và đồng phân đối quang

$C_3H_8O_2$

P.t.l: 76,1

Propylen glycol là (RS)-propan-1,2-diol.

**Tính chất**

Chất lỏng nhớt, trong suốt, không màu, dễ hút ẩm. Có thể trộn lẫn với nước và với ethanol 96 %.

**Định tính**

- A. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Tỷ trọng tương đối.
- B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Chỉ số khúc xạ.
- C. Điểm sôi: Từ 184 °C đến 189 °C (Phụ lục 6.8).
- D. Thêm 5 ml *pyridin* (TT) và 2 g *nitrobenzoyl clorid* (TT) đã được nghiền mịn vào 0,5 ml chế phẩm. Đun sôi trong 1 min và rót vào 15 ml nước lạnh, vừa cho vừa lắc đều. Lọc, rửa tủa với 20 ml dung dịch bão hòa natri hydrocarbonat (TT) sau đó rửa với nước và sấy khô. Hòa tan cần trong ethanol 80 % (TT) sôi và lọc nóng. Khi để nguội, các tinh thể được tạo thành, sau khi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, tinh thể thu được nóng chảy ở 121 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Tỷ trọng tương đối**

Từ 1,035 đến 1,040 (Phụ lục 6.5).

**Chỉ số khúc xạ**

Từ 1,431 đến 1,433 (Phụ lục 6.1).

**Giới hạn acid**

Thêm 40 ml nước và 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 10 ml chế phẩm. Dung dịch thu được có màu vàng ánh xanh. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) cần để làm chuyển màu của chỉ thị sang xanh lam không được quá 0,05 ml.

**Chất oxy hóa**

Thêm 5 ml nước, 2 ml dung dịch kali iodid (TT) và 2 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) vào 10 ml chế phẩm trong một bình nút mài và để yên tránh ánh sáng trong 15 min. Chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ), dùng 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị. Lượng dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ) tiêu thụ không được quá 0,2 ml.

**Chất khử**

Thêm 1 ml dung dịch amoniac loãng (TT) vào 1 ml chế phẩm và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Dung dịch không được có màu vàng. Thêm ngay vào dung dịch 0,15 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT) và để yên trong 5 min. Dung dịch không được thay đổi về mặt cảm quan.

**Kim loại nặng**

Không được quá 5 phần triệu (kl/tt) (Phụ lục 9.4.8). Trộn 4 ml chế phẩm với 16 ml nước. Lấy 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.

**Nước**

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 10.3). Dùng 5,00 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Đốt 50 g chế phẩm cho đến khi chế phẩm cháy và tro hóa. Để nguội. Làm ẩm cân bằng acid sulfuric (TT) và nung. Lặp lại các bước trên cho đến khi cân thu được có khối lượng không đổi. Khối lượng cân không được quá 5 mg.

**Công dụng**

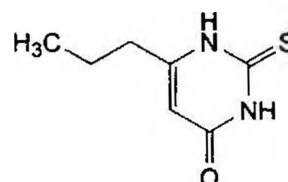
Tá dược.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**PROPYLTHIOURACIL**

*Propylthiouracillum*



$C_7H_{10}N_2OS$

P.t.l: 170,2.

Propylthiouracil là 2,3-dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidin-4(1H)-on, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 %  $C_7H_{10}N_2OS$ , tính theo chế phẩm đã sấy khô.

**Tính chất**

Tinh thể hay bột kết tinh màu trắng hay gần trắng. Rất khó tan trong nước và ether, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch kiềm hydroxyd.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của propylthiouracil

chuẩn. Chuẩn bị đĩa để đo bằng cách dùng 1 mg chế phẩm và 0,3 g kali bromid (TT).

B. Điểm chảy: 217 °C đến 221 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Thioure và tạp chất liên quan, khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trước khi đặt vào bình bão hòa hơi iod, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vị trí và kích thước giống với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

D. Cho 8 ml nước brom (TT) vào 20 mg chế phẩm và lắc trong vài phút. Đun đến khi dung dịch mất màu, để nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml dung dịch bari clorid 6,1 % (TT), tòa trắng tạo thành. Tòa này không bị biến thành màu tím khi thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

### Thioure và tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - isopropanol - cloroform (0,1 : 6 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 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 bằng methanol (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg thioure trong methanol (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng 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 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Để bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod trong 10 min. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), vết tương ứng với vết thioure không được đậm màu hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %), bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính và vết thioure không được đậm màu hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

### 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 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

Thêm 30 ml nước và 30,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) vào 0,300 g chế phẩm. Đun sôi và lắc đến khi tan hoàn toàn. Thêm 50 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ), vừa thêm vừa khuấy, đun sôi nhẹ 5 min và để nguội. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đã tiêu thụ là tổng thể tích của 30,0 ml đã cho vào ban đầu và thể tích tiêu thụ khi chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 8,511 mg C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng giáp.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN PROPYLTHIOURACIL

### Tabellae Propylthiouracili

Là viên nén chứa propylthiouracil.

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 propylthiouracil**, C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương với khoảng 50 mg propylthiouracil với 20 ml methanol (TT). Lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của propylthiouracil chuẩn.

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

### Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng một thể tích dịch lọc với nước (nếu cần) để có được nồng độ propylthiouracil khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 274 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn propylthiouracil có nồng độ tương đương pha trong nước.

Tính lượng propylthiouracil,  $C_7H_{10}N_2OS$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ propylthiouracil của dung dịch chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 85 % (Q) lượng propylthiouracil,  $C_7H_{10}N_2OS$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

**Dung dịch đệm phosphat 0,025 M:** Cân chính xác 3,40 g kali dihydrophosphat (TT) vào trong một cốc có mỏ dung tích 1000 ml, thêm 500 ml nước, khuấy cho tan hoàn toàn, điều chỉnh đến pH 4,6 bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều, lọc.

**Pha động:** Dung dịch đệm phosphat 0,025 M - acetonitril (80 : 20).

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 25 mg propylthiouracil chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml methanol (TT), siêu âm trong 5 min để hòa tan, thêm 25 ml nước và lắc trong 15 min, thêm nước đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dịch trên cho vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng nước đến định mức, lắc đều.

**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 đương với khoảng 50 mg propylthiouracil vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT), siêu âm trong 5 min để hòa tan, thêm 50 ml nước và lắc trong 20 min, thêm nước đến định mức. Lắc đều, lọc. Lấy chính xác 10 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 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, hiệu năng của cột được xác định từ pic propylthiouracil, số đĩa lý thuyết không được nhỏ hơn 3500, hệ số đối xứng thu được từ pic propylthiouracil không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ 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 propylthiouracil,  $C_7H_{10}N_2OS$ , dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_7H_{10}N_2OS$  trong propylthiouracil chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc kháng giáp.

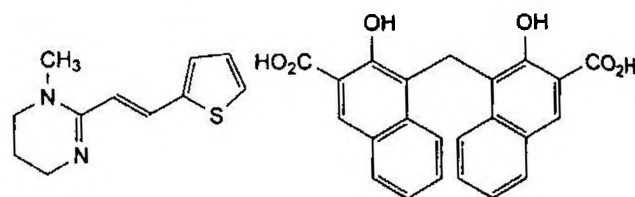
### Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

## PYRANTEL PAMOAT

*Pyranteli pamoatum*

Pryrantel embonat



$C_{34}H_{30}N_2O_6S$

P.t.l: 594,7

Pyrantel pamoat là 1-methyl-2-[(E)-2-(thiophen-2-yl)ethenyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin hydrogen 4,4'-methylenbis(3-hydroxynaphthalen-2-carboxylat), phải chứa từ 98,0 % đến 102 %  $C_{34}H_{30}N_2O_6S$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột màu vàng nhạt hoặc vàng. Tan trong dimethyl sulfoxyd, thực tế không tan trong nước và methanol.

### Định tính

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

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tuyệt đối tránh ánh sáng trong quá trình thực hiện phép thử.

**Hỗn hợp dung môi:** Trộn đều 5 thể tích acid acetic băng (TT), 5 thể tích nước và 2 thể tích diethylamin (TT) trong điều kiện lạnh.

**Pha động:** Hỗn hợp dung môi - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (72 : 928).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 80 mg chế phẩm trong 7 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml bằng acetonitril (TT).

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của pyrantel trong hỗn hợp dung môi, thêm 2,5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 288 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Thời gian lưu tương đối so với pyrantel (thời gian lưu khoảng 11 min): Acid embonic khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,8 (tạp chất A cũng làm tăng diện tích pic embonat).



Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của pyrantel và pic của tạp chất A ít nhất là 4,0.

**Giới hạn:**

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,4.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A và B, không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 1-methyl-2-[(Z)-2-(thiophen-2-yl)ethenyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin.

Tạp chất B: (E)-N-[3-(methylamino)propyl]-3-(thiophen-2-yl)prop-2-enamid.

### Clorid

Không được quá 360 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 10 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và 30 ml nước vào 0,46 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy 5 min. Để nguội, thêm nước vừa đủ 50 ml, trộn đều và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

### Sulfat

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

Thêm 2,5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) vào 0,50 g chế phẩm, thêm nước cất vừa đủ 50 ml, đun nóng trên cách thủy 5 min. Lắc trong 2 min, để nguội và lọc.

### Sắt

Không được quá 75 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Nung 0,66 g chế phẩm ở  $800^{\circ}\text{C} \pm 50^{\circ}\text{C}$  trong 2 h. Hòa tan cân thu được trong 2,5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) bằng cách đun nóng nhẹ trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

### Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 4. Dùng 2,0 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; trong chân không,  $60^{\circ}\text{C}$ ; 3 h).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Thêm 10 ml anhydrid acetic (TT) và 50 ml acid acetic băng (TT) vào 0,450 g chế phẩm, vừa đun vừa khuấy ở  $50^{\circ}\text{C}$  trong 10 min, để nguội (dung dịch thu được không trong). 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). Tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương 59,47 mg  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc trị giun.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN PYRANTEL PAMOAT

### Tabellae Pyranteli pamoati

Là viên nén bao phim chứa pyrantel pamoat.

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 pyrantel**,  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lấy một lượng chế phẩm tương đương 40 mg pyrantel pamoat, thêm 20 ml hỗn hợp dioxan - dung dịch amoniac 0,1 % (1 : 1), lắc để hòa tan pyrantel pamoat, lọc. Dịch lọc thu được làm các phép thử sau:

Lấy 5 ml dịch lọc thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), xuất hiện kết tủa vàng.

Bốc hơi 10 ml dịch lọc đến cạn, thêm vào cân 1 ml acid sulfuric (TT), lắc, xuất hiện màu đỏ.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của 2 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Pha động:** Acetonitril - nước - acid acetic băng - diethylamin (94 : 2,5 : 2,5 : 1). Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng

## PYRAZINAMID

bột viên hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ pyrantel pamoat khoảng 80 µg/ml, lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Cân một lượng pyrantel pamoat chuẩn hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng dung dịch thử, lọc.

**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 288 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 với thời gian chạy tối thiểu phải gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic pyrantel. Hiệu năng của cột được xác định từ pic đáp ứng của pyrantel trong dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 8000. Thời gian lưu tương đối của pic pyrantel là 1 và của pic acid pamoic khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic pyrantel và pic acid pamoic không được nhỏ hơn 10. Hệ số đuôi của pic pyrantel không được quá 1,3. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng pyrantel,  $C_{11}H_{14}N_2S$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic pyrantel thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{11}H_{14}N_2S$  của pyrantel pamoat chuẩn.

1 mg pyrantel pamoat tương ứng với 0,347 mg pyrantel base.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

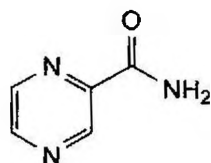
Thuốc trị giun.

### Hàm lượng thường dùng

300 mg.

## PYRAZINAMID

### Pyrazinamidum



$C_5H_5N_3O$

P.t.l: 123,1

Pyrazinamid là pyrazin-2-carboxamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_5H_5N_3O$ , tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình.

Hòa tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

## ĐƯỢC ĐIỀN VIỆT NAM V

### Định tính

Có thể chọn một trong 2 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 pyrazinamid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong ethanol 96 % (TT) bốc hơi đến khô và ghi lại phổ của các cần mới thu được.

B. Điểm chảy từ 188 °C đến 191 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A).

Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 10 ml bằng nước. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ 290 nm đến 350 nm, dung dịch chế phẩm có cực đại hấp thụ ở bước sóng 310 nm.

Pha loãng 2,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng nước. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ 230 nm đến 290 nm, dung dịch chế phẩm có cực đại hấp thụ ở bước sóng 268 nm với độ hấp thụ riêng tương ứng với cực đại này từ 640 đến 680.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml nước. Thêm 1 ml dung dịch sắt (II) sulfat (TT), dung dịch chuyển thành màu vàng cam. Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), dung dịch chuyển thành màu xanh lam đậm.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (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).

### Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) vào 25 ml dung dịch S. Dung dịch thu được có màu đỏ. Thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD). Dung dịch thành không màu. Thêm tiếp 0,15 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Dung dịch lại có màu đỏ.

### Tạp chất liên quan

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

**Pha động:** Hòa tan 6,80 g kali dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, thêm 1,84 g natri hydroxyd (TT), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước, thêm 10,0 ml acetonitril (TT) và 1,0 ml tetrahydrofuran (TT).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng nước.

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

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 10 mg pyrazin-2-carbonitril (TT) (tạp chất B) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với pyrazinamid (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất B khoảng 1,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của pyrazinamid và pic của tạp chất B ít nhất là 4,0.

**Giới hạn:**

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

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 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Acid pyrazin-2-carboxylic.

Tạp chất B: Pyrazin-2-carbonitril.

### **Kim loại nặng**

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

Hỗn hợp dung môi: Nước - ethanol 96 % (50 : 50).

Lấy 0,25 g chế phẩm thử theo phương pháp 8. Dùng 0,25 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### **Nước**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,00 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 0,100 g chế phẩm trong 50 ml *anhydrid acetic* (TT). 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 12,31 mg  $C_5H_5N_3O$ .

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc chống lao.

### **Chế phẩm**

Viên nén.

## **VIÊN NÉN PYRAZINAMID**

### **Tabellae Pyrazinamidi**

Là viên nén chứa pyrazinamid.

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 pyrazinamid,  $C_5H_5N_3O$ ,** phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### **Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g pyrazinamid với 20 ml *ethanol* (TT), lọc, bốc hơi dịch lọc tới khô và sấy cần ở 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của pyrazinamid.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyrazinamid với 50 ml nước và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có 2 cực đại ở bước sóng 268 nm và 310 nm.

C. Đun sôi một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg pyrazinamid với 5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), sẽ có mùi amoniac bay ra.

### **Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với nước để có nồng độ khoảng 10 μg pyrazinamid trong 1 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong nước. Tính lượng pyrazinamid,  $C_5H_5N_3O$ , được hòa tan từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_5H_5N_3O$  trong pyrazinamid chuẩn.

## PYRIDOXIN HYDROCLORID

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng pyrazinamid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Tạp chất liên quan

Không được quá 0,2 %.

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

**Bản mỏng:** Silica gel GF<sub>254</sub>.

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

**Dung dịch thử:** Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g pyrazinamid với 50 ml hỗn hợp cloroform - methanol (9 : 1), lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và hòa tan cân trong hỗn hợp dung môi trên thành 10 ml.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 500 thể tích bằng hỗn hợp cloroform - methanol (9 : 1).

**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 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ngay dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### Định lượng

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 0,1 g pyrazinamid cho vào bình định mức 500 ml, thêm 200 ml nước, để yên 10 min, thỉnh thoảng lắc, sau đó lắc siêu âm trong 10 min rồi thêm nước đến định mức. Lắc đều, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc với nước thành 100,0 ml, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi. Tính hàm lượng pyrazinamid, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O, trong viên từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O trong pyrazinamid chuẩn.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

### Loại thuốc

Thuốc chống lao.

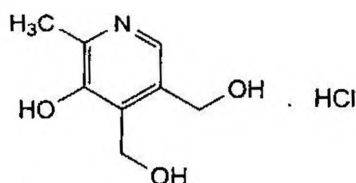
### Hàm lượng thường dùng

500 mg.

## PYRIDOXIN HYDROCLORID

*Pyridoxini hydrochloridum*

Vitamin B<sub>6</sub>



C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl

P.t.t: 205,6

## ĐƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Pyridoxin hydroclorid là (5-hydroxy-6-methylpyridin-3,4-diyl)dimethanol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 205 °C kèm theo phân hủy.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, 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 của pyridoxin hydroclorid chuẩn.

B. Dung dịch A: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch B: Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch C: Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat 0,025 M (TT).

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch B trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ ở bước sóng từ 288 nm đến 296 nm. Độ hấp thụ riêng tương ứng với cực đại hấp thụ từ 425 đến 445.

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch C trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ, một cực đại ở bước sóng từ 248 nm đến 256 nm và một cực đại ở bước sóng từ 320 nm đến 327 nm. Độ hấp thụ riêng tương ứng với các cực đại hấp thụ lần lượt là 175 đến 195 và 345 đến 365.

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

**Bản mỏng:** Silica gel G.

**Dung môi khai triển:** Amoniac - methylen clorid - tetrahydrofuran - acetone (9 : 13 : 13 : 65).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml thu được thành 10 ml bằng nước.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 0,10 g pyridoxin hydroclorid chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch natri carbonat (TT) 5 % trong hỗn hợp ethanol 96 % - nước (30 : 70). Để khô ngoài không khí, phun dung dịch dicloroquinonclorimid (TT) 0,1 % trong ethanol 96 % (TT) và quan sát ngay. 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.

D. Dung dịch S 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 dioxyd (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 2,4 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong nước 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 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất A chuẩn của pyridoxin và 2,5 mg 4-deoxy pyridoxin hydroclorid (tạp chất B) trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pyridoxin.

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

Thời gian lưu tương đối so với pyridoxin (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất B 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 tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 1,5.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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) (0,10 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 6-methyl-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridin-7-ol.

Tạp chất B: 5-(hydroxymethyl)-2,4-dimethylpyridin-3-ol.

**Kim loại nặng**

Không được quá 20 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.

**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**

Để tránh nhiệt độ cao quá trong môi trường phản ứng, khi chuẩn độ phải luôn khuấy đều và dừng ngay khi đạt điểm kết thúc.

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml acid formic khan (TT), thêm 50 ml anhydrid acetic (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). Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 20,56 mg C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

**THUỐC TIÊM PYRIDOXIN HYDROCLORID**

*Injectio Pyridoxini hydrochloridi*

Thuốc tiêm vitamin B<sub>6</sub>

Là dung dịch vô khuẩn của pyridoxin 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 pyridoxin hydroclorid, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

### Định tính

**Dung dịch A:** Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg pyridoxin hydroclorid, pha loãng với nước thành 100 ml.

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm.

B. Pha loãng 1 ml dung dịch A với nước thành 10 ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml dung dịch natri acetat 20 % (TT), 1 ml nước và 1 ml dung dịch 2,6-dicloroquinon clorimid 0,5 % trong ethanol, lắc đều. Xuất hiện màu xanh lam, phai nhanh và chuyển sang đỏ. Lặp lại phép thử trên, thay 1 ml nước bằng 1 ml dung dịch acid boric 4 %, không có màu xanh xuất hiện.

C. Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), xuất hiện màu đỏ. Thêm từng giọt dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), màu đỏ phai dần.

### pH

Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

### Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,4 EU/mg pyridoxin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

### Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g pyridoxin hydroclorid, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 500,0 ml, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , trong thuốc tiêm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 430 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

### Hàm lượng thường dùng

2,5 %; 5,0 % và 10,0 %.

## VIÊN NÉN PYRIDOXIN HYDROCLORID

### Tabellae Pyridoxini hydrochloridi

Viên nén vitamin B<sub>6</sub>

Là viên nén chứa pyridoxin 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 pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

### Định tính

**Dung dịch A:** Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyridoxin hydroclorid, thêm 50 ml nước (TT), lắc kỹ, lọc.

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm.

B. Pha loãng 1 ml dung dịch A với nước thành 10 ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml dung dịch natri acetat 20 % (TT), 1 ml nước và 1 ml dung dịch 2,6-dicloroquinon clorimid 0,5 % trong ethanol, lắc đều. Xuất hiện màu xanh lam, phai nhanh và chuyển sang đỏ. Lặp lại phép thử trên, thay 1 ml nước bằng 1 ml dung dịch acid boric 4 %, không có màu xanh xuất hiện.

C. Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), xuất hiện màu đỏ. Thêm từng giọt dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), màu đỏ phai dần.

### Định lượng

Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg pyridoxin hydroclorid, thêm 50 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), đun cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc. Để nguội, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 430 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

### Hàm lượng thường dùng

25 mg; 50 mg.

## PYRIMETHAMIN

Pyrimethaminum



$C_{12}H_{13}ClN_4$

P.t.1: 248,7





Quinapril hydroclorid là acid (3S)-2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 %  $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$ , tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng hoặc hồng nhạt, hút ẩm. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton.

### Định tính

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

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

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

### Góc quay cực riêng

Từ +14,4° đến +16,6°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

### Tạp chất đồng phân không đối quang

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

**Pha động:** Trộn 260 ml tetrahydrofuran (TT) với 740 ml dung dịch mới pha có chứa 0,80 g natri octansulfonat (TT) và 2,13 g amoni dihydrophosphat (TT) đã được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid phosphoric (TT).

**Hỗn hợp dung môi:** Điều chỉnh 500 ml pha động đến pH 6,5 bằng amoniac (TT).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 100 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan quinapril chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất G, H và I) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của quinapril.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo quinapril chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất G, H và I.

Thời gian lưu tương đối so với quinapril (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất G khoảng 0,9; tạp chất H khoảng 1,2; tạp chất I khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của quinapril ít nhất là 1,5. Tỷ số đỉnh - hòm ( $H_p/H_v$ ) ít nhất là 2,0: trong đó  $H_p$  là chiều cao đỉnh pic tạp chất H so với đường nền và  $H_v$  là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hòm phân tách giữa pic tạp chất H và pic quinapril.

**Giới hạn:**

Tạp chất G, H và I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất G: Acid (3R)-2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất H: Acid (3R)-2-[(2S)-2-[[[(1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất I: Acid (3S)-2-[(2S)-2-[[[(1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Acetonitril (TT) - dung dịch natri dodecyl sulfat 5,77 g/l được điều chỉnh đến pH 2,2 bằng acid phosphoric (48 : 52).

**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril (TT) - dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 g/l được chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch amoniac loãng (40 : 60).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan quinapril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, C, D, E và G) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Để tạo tạp chất M, hòa tan 250 mg chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Để dung dịch thu được dưới đèn tử ngoại trong 2,5 h sau đó bay hơi dung môi. Hòa tan 40 mg cặn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của quinapril.