

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 acetone.

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 - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 2,0; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất H so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm 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.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo quinapril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, C, D, E và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất M. Thời gian lưu tương đối so với quinapril (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất M khoảng 0,7; tạp chất G + H khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 2,3.

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 C và pic của tạp chất D ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của quinapril ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 1,5.

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A 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 E, M: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, 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 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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 %); bỏ qua pic của tạp chất G + H.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất B: Acid (2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoic.

Tạp chất C: Acid (3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất D: Ethyl (2S)-2-[(3S,1aS)-3-methyl-1,4-dioxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-pyrazino[1,2-b]isoquinolin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

Tạp chất E: Acid (3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất J: Acid (1R,3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl] (hydroxy)amino]propanoyl]-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất M: Acid (1R,3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

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

Dung môi: Dimethyl sulfoxid (TT).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 8. Dùng 2,0 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu. Nếu chế phẩm kết tủa sau khi thêm đệm acetat pH 3,5 (TT) thì pha loãng thành 100 ml bằng dimethyl sulfoxid (TT), chế phẩm lại tan hoàn toàn. Làm tương tự đối với dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,0 % (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

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 50 ml nước. 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).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 23,75 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

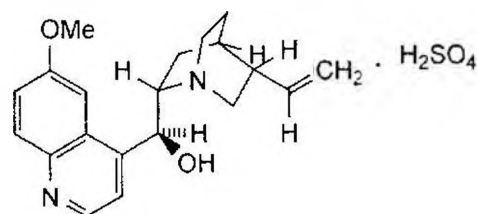
Ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

QUINIDIN BISULFAT

Quinidinibisulfat



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$

P.t.l: 422,5

Quinidin bisulfat là (8R,9S)-6'-methoxycinchonan-9-ol hydrosulfat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể không màu, không mùi hoặc gần như không mùi. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ether - toluen (15 : 36 : 60).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 1,0 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinindin sulfat chuẩn 1,0 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 1,0 % của quinidin sulfat chuẩn và 1,0 % quinin sulfat chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, làm khô bằng luồng không khí trong 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sấy khô bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun thuốc thử iodoplatinat (TT). 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử pH.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 2,6 đến 3,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm 1 % để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +246° đến +258°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 2 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để đo, dùng ống đo dài 2 dm.

Các alcaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) và 3,0 g hexylamin (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh pH đến 2,8 bằng dung dịch acid phosphoric 1 M (TT), thêm 60 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg quinin sulfat chuẩn trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg quinidin sulfat chuẩn trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 10 mg thioure trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (Hypersil ODS 5 μ m là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm khi tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (5) và ở bước sóng 316 nm khi tiến hành sắc ký cho các dung dịch khác.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2) và (5). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân bố khối lượng của quinidin từ 3,5 đến 4,5, V_0 được tính từ pic thioure thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), có pic của quinidin và pic của dihydroquinin với thời gian lưu tương đối so với quinin khoảng 1,4.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), có hai pic quinindin và dihydroquinidin với thời gian lưu tương đối so với quinidin khoảng 1,2.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), có 4 pic quinin, dihydroquinin, quinindin và dihydroquinidin được xác định bằng cách so sánh với thời gian lưu của các pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của quinin và pic của quinidin ít nhất là 1,5 và độ phân giải giữa pic của quinin và pic của dihydroquinidin ít nhất là 1,0. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa diện tích. Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Dihydroquinidin: Không được quá 15 %.

Các tạp chất rửa giải ra trước quinindin: Với mỗi tạp chất, không được quá 5 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,5 %.

Tro sulfat

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

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1 g chế phẩm.

Cation chuẩn độ được

Phải từ 75,3 % đến 79,6 %, tính theo chế phẩm khan, được xác định bằng phương pháp sau: Thêm vào dung dịch nước đã thu được trong phần Định lượng 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁) và chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 16,32 mg $[C_{20}H_{26}N_2O_2]^{2+}$

Định lượng

Hòa tan 0,450 g chế phẩm trong 15 ml nước. Thêm 25 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) và chiết bằng

cloroform (TT) 3 lần, mỗi lần 25 ml. Tập trung dịch chiết cloroform. Rửa dịch chiết cloroform mỗi lần bằng 20 ml nước. Gộp các dịch nước thu được để đem thử cation chuẩn độ được. Làm khan dịch chiết cloroform bằng *natri sulfat khan* (TT), bốc hơi tới khô ở áp suất 2 kPa, hòa tan cần trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp định lượng trong môi trường khan (Phụ lục 10.6, phương pháp 1), dùng *dung dịch tím tím thể* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 21,13 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

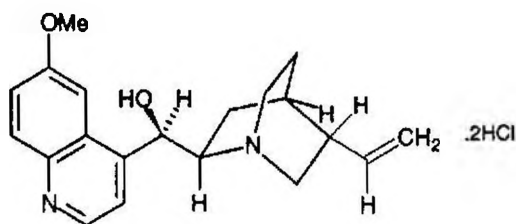
Chống loạn nhịp tim.

Chế phẩm

Viên nén.

QUININ DIHYDROCLORID

Quinini dihydrochloridum



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

P.t.l: 397,3

Quinin dihydroclorid là (8*S*,9*R*)-6'-methoxycinchonan-9-ol dihydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng. Rất tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ether - toluen (15 : 36 : 60).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 1,0 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 1,0 % của mỗi quinidin sulfat chuẩn và quinin sulfat chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 4 μ l của mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí 15 min và chạy sắc ký nhắc lại.

Sau đó sấy khô bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun thuốc thử *iodoplatinat* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết trên sắc ký đồ thu được 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 ràng.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.

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

pH

pH của dung dịch chế phẩm 3,0 % từ 2,0 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -223° đến -229°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 3,0 % trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để đo.

Bari

Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M* (TT) vào 15 ml dung dịch chế phẩm 2,0 %. Dung dịch thu được vẫn phải trong ít nhất trong vòng 15 min.

Sulfat

Không được quá 0,12 % (Phụ lục 9.4.14).

Dùng 0,125 g chế phẩm.

Các alcaloid cinchona khác

Yêu cầu và tiến hành thử theo phép thử Các alcaloid cinchona khác trong chuyên luận Quinin bisulfat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Cation chuẩn độ được

Phải từ 79,7 % đến 84,2 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 40 ml methanol (TT) và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD) dùng *dung dịch phenolphthalein* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD) tương đương với 16,32 mg $[C_{20}H_{26}N_2O_2]^{2-}$.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml *acid acetic khan* (TT) và 20 ml *anhydrid acetic* (TT), thêm 10 ml *dung dịch thủy ngân* (II) *acetat* (TT). Định lượng bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), dùng *dung dịch tím tím thể* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương 19,87 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM QUININ DIHYDROCLORID

Injectio Quinini dihydrochloridi

Là dung dịch vô khuẩn của quinin dihydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của quinin dihydroclorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, gần như không màu tới màu vàng nhạt nhưng không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị bằng cách pha loãng 10 ml dung dịch kali dicromat 0,80 mg/ml bằng nước vừa đủ 20 ml.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - aceton - toluen (10 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,5 g quinin dihydroclorid, chiết với 50 ml hỗn hợp cloroform - ethanol 96 % (2 : 1). Lấy lớp dung môi hữu cơ và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong hỗn hợp cloroform - ethanol 96 % (2 : 1).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch có chứa 1,0 % mỗi chất chuẩn quinidin sulfat và quinin sulfat trong hỗn hợp cloroform - ethanol 96 % (2 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun dung dịch acid sulfuric 0,05 M trong ethanol, sau đó phun thuốc thử Dragendorff (TT).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết chính tách biệt rõ ràng.

B. Lấy 0,5 ml chế phẩm, thêm 0,5 ml dung dịch acid nitric 16 % (TT) và 0,5 ml dung dịch bạc nitrat 5 % (TT) sẽ có tủa trắng lớn nhỏ. Tủa này tan trong dung dịch amoniac 6 M (TT).

pH

Không được dưới 2,5 (Phụ lục 6.2).

Các alcaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch đối chiếu (3), dung dịch đối chiếu (4), cách tiến hành như mô tả trong phép thử Các alcaloid cinchona khác của chuyên luận "Quinin bisulfat".

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,2 % quinin dihydroclorid.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinidin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 0,6 g quinin dihydroclorid, thêm 20 ml nước và 5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), chiết 3 lần, mỗi lần với 25 ml cloroform (TT). Gộp các dịch chiết cloroform và rửa với 20 ml nước. Làm khan dịch chiết cloroform với natri sulfat khan (TT) và làm bay hơi ở áp suất 2 kPa tới khô. Hòa tan cần với 50 ml acid acetic khan (TT). Thêm 20 ml anhydrid acetic (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), dùng dung dịch tím tinh thể (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 19,87 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

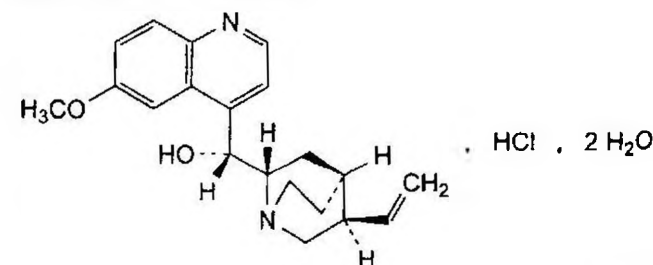
Nồng độ thường dùng

25 %, 50 %.

Chú ý: Cần pha loãng trước khi tiêm và có thể tiêm tĩnh mạch chậm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

QUININ HYDROCLORID

Quinini hydrochloridum



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

P.t.t: 396,9

Quinin hydroclorid là (R)-[(2S,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol hydroclorid,

phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tính thể hình kim óng ánh không màu, màu trắng hoặc gần như trắng, mịn, thường tụ thành đám.

Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Diethylamin - ether - toluen* (10 : 24 : 40).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g quinin sulfat chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí trong 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun thuốc thử *iodoplatinat* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 0,2 ml nước brom (TT) và 1 ml dung dịch amoniac 2 M (TT), màu xanh lục xuất hiện.

C. Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 3 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và thêm nước thành 100 ml. Xuất hiện huỳnh quang xanh lam đậm khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 366 nm. Huỳnh quang này sẽ biến mất gần như hoàn toàn khi thêm 1 ml acid hydrocloric (TT).

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

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử pH.

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) được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,0 đến 6,8 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

Góc quay cực riêng

Từ -245° đến -258°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để thử.

Các alkaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng phương pháp chuẩn hóa.

Pha động: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) và 3,0 g hexylamin (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh pH đến 2,8 bằng dung dịch acid phosphoric 1 M (TT), thêm 60 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg quinin sulfat chuẩn trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg quinidin sulfat chuẩn (tạp chất A) trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn đều 1 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm đến 25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm ghi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) và ở bước sóng 316 nm để ghi sắc ký đồ của các dung dịch khác.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của quinin và tạp chất C. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A và pic dihydroquinidin. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), pic của tạp chất A, quinin, dihydroquinidin và tạp chất C được xác định bằng cách so sánh thời gian lưu với pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu tương đối so với quinin của tạp chất C khoảng 1,4.

Thời gian lưu tương đối so với tạp chất A của dihydroquinidin khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của quinin và pic của tạp chất A ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic của dihydroquinidin và pic của quinin ít nhất là 2,0. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 4 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân bố khối lượng của tạp chất A từ 3,5 đến 4,5, t_R được tính

từ pic thioure thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động (nếu cần).

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 10 %.

Các tạp chất rửa giải trước quinin: Với mỗi tạp chất, không được quá 5 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,5 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (S)-[(2R,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol (quinidin).

Tạp chất B: (R)-[(2S,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](quinolin-4-yl)methanol (cinchonidin).

Tạp chất C: (R)-[(2S,4S,5R)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol (dihydroquinin).

Bari

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) vào 15 ml dung dịch S, để yên 15 min, dung dịch thu được không được đục hơn hỗn hợp gồm 15 ml dung dịch S và 1 ml nước cất.

Sulfat

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 6,0 % đến 10,0 % (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

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (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 36,09 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

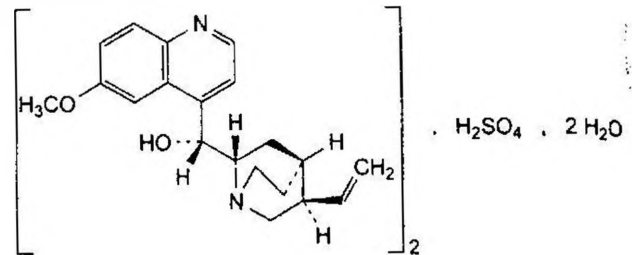
Chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

QUININ SULFAT

Quinini sulfas



$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

P.t.l: 783,0

Quinin sulfat là bis[(R)-[(2S,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol]sulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể hình kim không màu, mịn. Khó tan trong nước, hơi tan trong nước sôi và ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ether - toluen (10 : 24 : 40).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g quinin sulfat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng làm khô trong luồng không khí 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sau đó làm khô bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun thuốc thử iodoplatinat (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 5 ml nước. Thêm 0,2 ml nước brom (TT) và 1 ml dung dịch amoniac 2 M (TT), màu xanh lục xuất hiện.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và pha loãng thành 100 ml với nước. Huỳnh quang màu xanh lam đậm xuất hiện khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 366 nm, huỳnh quang này sẽ biến mất khi thêm 1 ml acid hydrochloric (TT).

D. Hòa tan khoảng 45 mg chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Dung dịch thu được cho phản ứng A của sulfat (Phụ lục 8.1).

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử pH.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 5,7 đến 6,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng hỗn dịch chế phẩm 10 g/l trong nước để đo,

Góc quay cực riêng

Từ -237° đến -245°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Các alkaloid cinchona khác

Yêu cầu và tiến hành thử theo phép thử Các alkaloid cinchona khác trong chuyên luận Quinin hydroclorid.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 3,0 % đến 5,0 % (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

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *cloroform* (TT) và 20 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 24,90 mg ($C_{20}H_{24}N_2O_2$)₂.H₂SO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN QUININ SULFAT

Tabellae Quinini sulfatis

Là viên nén chứa quinin sulfat.

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 quinin sulfat, ($C_{20}H_{24}N_2O_2$)₂.H₂SO₄.2H₂O, 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 G*.

Dung môi khai triển: *Diethylamin - aceton - toluen* (10 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 0,1 g quinin sulfat, lắc kỹ với 10 ml hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch có chứa 1,0 % mỗi chất chuẩn quinidin sulfat và quinin sulfat trong hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun dung dịch *acid sulfuric* 0,05 M trong *ethanol*, sau đó phun thuốc thử *Dragendorff* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết chính tách biệt rõ ràng.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên có chứa 0,25 g quinin sulfat với 25 ml hỗn hợp *cloroform - ethanol* 96 % (2 : 1) và lọc. Làm bay hơi dịch lọc tới khô và rửa cặn còn lại với 10 ml *ether* (TT). Sấy khô cặn ở nhiệt độ 60 °C và áp suất không quá 15 Pa trong 2 h. pH của hỗn dịch 1,0 % cặn trong nước đo được phải từ 5,7 đến 6,6.

C. Lắc kỹ một lượng bột viên có chứa 0,1 g quinin sulfat với 20 ml nước và lọc. Dịch lọc cho phản ứng đặc trưng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 M (nếu cần) để có nồng độ quinin sulfat khoảng 35 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 348 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng quinin sulfat, ($C_{20}H_{24}N_2O_2$)₂.H₂SO₄.2H₂O, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 136 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 348 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng quinin sulfat so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Các alkaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch đối chiếu (3), dung dịch đối chiếu (4), cách tiến hành như mô tả trong phép thử Các alkaloid cinchona khác của chuyên luận "Quinin bisulfat".

Dung dịch thử: Cân chính xác 1 lượng bột viên tương ứng với 50 mg quinin sulfat, thêm 20 ml pha động. Đun nóng nhẹ để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội, pha loãng với pha động thành 25,0 ml và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinín sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinidin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

Định lượng

Tiến hành phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền nhỏ thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,4 g quinín sulfat, thêm 40 ml *anhydrid acetic* (TT), đun nóng để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội rồi chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), dùng *dung dịch tím tinh thể* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 26,10 mg $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

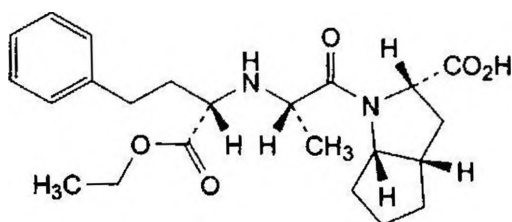
Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

RAMIPRIL

Ramiprilum



$C_{23}H_{32}N_2O_5$

P.t.l: 416.5

Ramipril là acid (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[(S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{23}H_{32}N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol.

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 ramipril chuẩn.

B. Phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng

thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +32,0° đến +38,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 14 thể tích *dung dịch acid hydrochloric 25 %* (TT) và 86 thể tích *methanol* (TT) vừa đủ 25,0 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.4).

Pha động A: Hòa tan 2,0 g *natri perchlorat* (TT) trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *triethylamin* (TT) và 800 ml *nước*, điều chỉnh về pH 3,6 bằng *acid phosphoric* (TT), sau đó thêm 200 ml *acetonitril* (TT), trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 2,0 g *natri perchlorat* (TT) trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *triethylamin* (TT) và 300 ml *nước*, điều chỉnh về pH 2,6 bằng *acid phosphoric* (TT), sau đó thêm 700 ml *acetonitril* (TT), trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg của từng tạp chất A chuẩn của ramipril, tạp chất B chuẩn của ramipril, tạp chất C chuẩn của ramipril và tạp chất D chuẩn của ramipril trong 5 ml *dung dịch thử* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml *dung dịch thử* thành 100,0 ml bằng pha động B. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch này* thành 50,0 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml *dung dịch đối chiếu (2)* thành 10,0 ml bằng pha động B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Nhiệt độ cột: 65 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 6	90	10	Đẳng dòng
6 - 7	90 → 75	10 → 25	Tuyến tính
7 - 20	75 → 65	25 → 35	Tuyến tính
20 - 30	65 → 25	35 → 75	Tuyến tính
30 - 40	25	75	Đẳng dòng
40 - 45	25 → 90	75 → 10	Tuyến tính
45 - 55	90	10	Cân bằng lại

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Cân bằng cột bằng hỗn hợp gồm 90 % pha động A và 10 % pha động B với thời gian ít nhất là 35 min. Trong trường hợp không thu được

đường nền thích hợp, thì sử dụng triethylamin có độ tinh khiết cao hơn. Tiêm dung dịch đối chiếu (3). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho phải xuất hiện pic trên sắc ký đồ. Tiêm lần lượt các dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất A và ramipril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) ít nhất là 3,0; pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) có tỉ lệ tín hiệu/nhiều ít nhất bằng 3; hệ số đối xứng của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử từ 0,8 đến 2,0.

Thời gian lưu của tạp chất A khoảng 14 min, ramipril khoảng 18 min, tạp chất B khoảng 22 min, toluen khoảng 24 min, tạp chất C khoảng 26 min và tạp chất D khoảng 28 min.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất C được nhân với hệ số hiệu chỉnh là 2,4.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Diện tích của các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất B, tạp chất C và tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %); diện tích của bất cứ pic nào khác với pic chính và các pic tạp chất A, B, C và D không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %); tổng diện tích các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3).

Ghi chú:

Tạp chất A (ramipril methyl ester): Acid (2S, 3aS, 6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]-pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất B (ramipril isopropyl ester): Acid (2S, 3aS, 6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-[(1-methylethoxy)carbonyl]-3-phenyl-propyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất C (hexahydroramipril): Acid (2S, 3aS, 6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất D (ramipril diketopiperazin): Ethyl (2S)-2-[(3S, 5aS, 8aS, 9aS)-3-methyl-1,4-dioxodecahydro-2H-cyclopenta[4,5]pyrrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

Paladi

Không được quá 20 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích acid nitric (TT) và 99,7 thể tích nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Các dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch paladi mẫu 0,5 phần triệu Pd (TT) với hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích acid nitric (TT) và 99,7 thể tích nước để thu được các dung dịch có chứa 0,02 µg, 0,03 µg và 0,05 µg paladi/ml, sử dụng các dung dịch này ngay sau khi pha.

Dung dịch mẫu trắng: Hòa tan 0,150 g magnesi nitrat (TT) trong hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích acid nitric (TT) và 99,7 thể tích nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Tiêm lần lượt 20 µl của các dung dịch thử, dung dịch chuẩn và 10 µl dung dịch mẫu trắng. Đo độ hấp thụ ở 247,6 nm sử dụng đèn cathod rỗng paladi làm nguồn bức xạ, lò graphit và dải truyền quang thích hợp là 1 nm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không hoàn toàn; 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 0,300 g chế phẩm trong 25 ml methanol (TT) và thêm 25 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), song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 41,65 mg C₂₃H₃₂N₂O₅.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị cao huyết áp, suy tim.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN RAMIPRIL

Tabellae Ramiprili

Là viên nén chứa ramipril.

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 ramipril, C₂₃H₃₂N₂O₅, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên tương đương với khoảng 25 mg ramipril với 50 ml aceton (TT), ly tâm trong 10 min, lọc lớp dịch trong ở trên qua màng lọc 0,45 µm. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô, sau đó sấy cần ở 60 °C trong 3 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 ramipril.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, Điều kiện sắc ký, Cách tiến hành thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ramipril khoảng 2,5 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,00025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính lượng ramipril hòa tan trong mỗi viên từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{32}N_2O_5$ trong ramipril chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, 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).

Pha động, Điều kiện sắc ký và Cách tiến hành thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc siêu âm 10 min và pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ramipril 0,025 %. Ly tâm hoặc lọc để được dung dịch trong.

Định lượng

Viên có hàm lượng ramipril bằng hoặc lớn hơn 2 mg

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 420 thể tích acetonitril (TT) và 580 thể tích dung dịch chứa 1,4 % natri perchlorat (TT) và 0,58 % acid phosphoric (TT) đã được chỉnh đến pH 2,5 bằng triethylamin (TT). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 2,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

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 với khoảng 25 mg ramipril vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và lắc siêu âm 10 min, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), Nucleosil 100 - C18 là phù hợp.

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:

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, trong mỗi viên từ diện tích pic ramipril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{32}N_2O_5$ trong ramipril chuẩn.

Viên có hàm lượng ramipril nhỏ hơn 2 mg

Lấy giá trị trung bình của kết quả định lượng 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

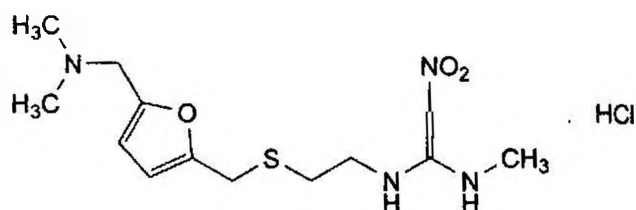
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg.

RANITIDIN HYDROCLORID

Ranitidini hydrochloridum



$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$

P.t.l: 350,9

Ranitidin hydroclorid là N-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-N'-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt, đa hình.

Dễ tan trong nước, hơi tan hay khó tan trong ethanol khan, rất 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 ranitidin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ 10 mg chế phẩm và 10 mg ranitidin hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml methanol (TT) trong cối mã não, bốc hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen (TT). Sấy cần trong chân không trong 30 min, thêm 3 giọt parafin lỏng (TT) vào cần và nghiền đến khi thành hỗn hợp bột nhão có màu trắng đục, nén hỗn hợp thu được vào giữa hai đĩa trong suốt và ghi phổ mới.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 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 VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 6,0 (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: Acetonitril - dung dịch đệm (2 : 98).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm (22 : 78).

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,1 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 13 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 6,5 mg tạp chất A chuẩn của ranitidin trong pha động A 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 pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan tạp chất J chuẩn của ranitidin có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (4): Để tạo tạp chất D và H, Hòa tan 6,5 mg chế phẩm trong 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và đun nóng đến 60 °C trong 5 min, rồi pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh octadecylsilyl amorphous organosilica polymer (3,5 µm). Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và mẫu trắng là pha động A.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tạp chất A chuẩn của ranitidin dùng và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất J. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất D và H.

Thời gian lưu tương đối so với ranitidin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất H khoảng 0,1; tạp chất G khoảng 0,2; tạp chất F khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất I khoảng 1,3; tạp chất A khoảng 1,7.

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

J và pic của ranitidin ít nhất là 1,5. Sắc ký đồ của mẫu trắng không được có bất kỳ pic nào có cùng thời gian với pic của tạp chất A trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất J với 2.

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

Tạp chất B, C, D, E, F, G, H, I, J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 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 0,1 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 không được lớn hơn 0,5 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 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N,N'*-bis[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-2-nitroethen-1,1-diamin.

Tạp chất B: 2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethanamin.

Tạp chất C: *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin.

Tạp chất D: *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-2-nitroacetamid.

Tạp chất E: *N*-[2-[[[5-[(dimethyloxidoamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin.

Tạp chất F: [5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methanol.

Tạp chất G: 3-(methylamino)-5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-2-on-oxim.

Tạp chất H: *N*-methyl-2-nitroacetamid.

Tạp chất I: 2,2'-metylenbis[*N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin].

Tạp chất J: 1,1'-*N*-[metylenbis(sulfandiylethylen)]bis(*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin).

Tạp chất K: *N*-methyl-1-methylthio-2-nitroethenamin.

Kim 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.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,75 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; trong chân không).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,280 g chế phẩm trong 35 ml nước. 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). 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 35,09 mg $C_{13}H_{22}N_4O_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng thụ thể H_2 -histamin; điều trị loét dạ dày.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN RANITIDIN**Tabellae Ranitidini**

Là viên nén bao phim chứa ranitidin 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 ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Tập chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính 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 ranitidin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ranitidin với 2 ml nước và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tập chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi triển khai: Nước - amoniac 18 M - 2-propanol - ethyl acetat (2 : 4 : 15 : 25).

Dung dịch thử (1): Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,45 g ranitidin với 20 ml methanol (TT), lọc (giấy lọc Whatman số 1 là thích hợp).

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg ranitidin hydroclorid chuẩn trong 20 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 200 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml bằng methanol (TT), lấy 3 ml dung dịch này pha loãng thành 50 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml bằng methanol (TT), lấy 1 ml dung dịch này pha loãng thành 50 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (5): Chứa 0,10 % tạp chất ranitidin B chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (6): Chứa 0,10 % tạp chất ranitidin B chuẩn trong dung dịch thử (1).

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 ít nhất khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, đặt bản mỏng vào bình chứa hơi iod đến khi xuất hiện các vết trên bản mỏng.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %), không có quá 1 vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %) và không có quá 3 vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) có 2 vết tương ứng với ranitidin và tạp chất ranitidin B tách ra rõ ràng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,1 M - methanol (15 : 85).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ranitidin hydroclorid chuẩn 0,0112 % trong pha động.

Dung dịch thử: Cho 10 viên chế phẩm vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml pha động lắc cho các viên rã hoàn toàn (khoảng 15 min) thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc (giấy lọc Whatman GF/C là thích hợp). Pha loãng dịch lọc bằng pha động để được dung dịch có nồng độ 0,01 % ranitidin.

Dung dịch phân giải: Chứa 0,0112 % ranitidin hydroclorid chuẩn và 0,0002 % dimethyl{5-[2-(1-methyl-amino-2-nitrovinylamino)ethylsulfanyl]methyl}furfuryl}amin chuẩn trong pha động.

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 322 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 các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn 2 %. Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải pic ranitidin phải tách rõ so với pic của dimethyl{5-[2-(1-methylamino-2-nitrovinylamino)ethylsulfanyl]methyl}furfuryl}amin chuẩn.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ của ranitidin hydroclorid chuẩn.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM V

Hệ số chuyển đổi từ ranitidin hydroclorid ($C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$) sang ranitidin ($C_{13}H_{22}N_4O_3S$) là 0,8961.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể Histamin H_2 .

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.

RETINOL (VITAMIN A) TỔNG HỢP ĐẶM ĐẶC DẠNG BỘT

Vitaminsyntheticidensatipulvis

Retinol tổng hợp đậm đặc dạng bột được điều chế bằng cách phân tán ester tổng hợp của retinol trong chất nền gelatin hoặc gôm arabic hoặc chất thích hợp khác. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định thích hợp như chất chống oxy hóa.

Hàm lượng vitamin A trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 115,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn (không được ít hơn 250 000 IU/g).

Tính chất

Bột màu hơi vàng, thường dưới dạng hạt có kích thước gần như đồng nhất. Thực tế không tan trong nước, trương nở hoặc tạo thành nhũ tương phụ thuộc vào công thức điều chế.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Ether - cyclohexan (20 : 80).

Dung dịch thử: Cho vào ống nghiệm nút mài có dung tích 20 ml một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 17 000 IU vitamin A. Thêm khoảng 20 mg bromelains (TT), 2 ml nước và khoảng 150 μ l 2-propanol (TT), lắc tròn nhẹ nhàng trong 2 min đến 5 min trong cách thủy ở 60 °C đến 65 °C. Làm nguội đến dưới 30 °C và thêm 5 ml 2-propanol (TT) có chứa 1 g/l butylhydroxytoluen (TT). Lắc mạnh trong 1 min, để yên trong vài phút và sử dụng lớp dung dịch phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 10 mg/ml các chất chuẩn ester của retinol (tương đương khoảng 3,3 IU mỗi ester trong 1 μ l) trong 2-propanol (TT) có chứa 1 g/l butylhydroxytoluen (TT). *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai ngay trong bình sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng trong không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu có các vết riêng rẽ tương ứng với các ester. Thứ tự rửa giải từ dưới lên trên là: Retinol acetat, retinol propionat và retinol palmitat. Thành phần của dung dịch thử được xác định bằng cách so sánh vết chính hoặc các

RETINOL (VITAMIN A) TỔNG HỢP ĐẶM ĐẶC DẠNG DẦU

vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Tiến hành theo phương pháp 4 (Phụ lục 10.10).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Khi đã mở nên sử dụng chế phẩm càng nhanh càng tốt. Nếu chế phẩm chưa sử dụng hết ngay nên bảo quản bằng khí trơ.

Nhãn

Nhãn phải ghi:

Số đơn vị quốc tế (IU) trong 1 g.

Tên của ester hay các ester.

Tên của tá dược chính hay các tá dược đã dùng và tên của bất kỳ các chất ổn định đã được thêm vào.

Loại thuốc

Vitamin A.

Chế phẩm

Nang mềm.

RETINOL (VITAMIN A) TỔNG HỢP ĐẶM ĐẶC DẠNG DẦU

VitaminumAsyntheticumdensatumoleosum

Retinol tổng hợp đậm đặc dạng dầu được điều chế từ ester tổng hợp của retinol và được pha loãng hoặc không pha loãng bằng dầu thực vật thích hợp. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định thích hợp như chất chống oxy hóa.

Hàm lượng vitamin A trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 110,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn (không được ít hơn 500 000 IU/g).

Tính chất

Chất lỏng dạng dầu, màu vàng hay vàng nâu. Thực tế không tan trong nước, tan hay tan một phần trong ethanol khan, trộn lẫn được với dung môi hữu cơ. Dung dịch có hàm lượng cao có thể kết tinh một phần.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Ether - cyclohexan (20 : 80).

Dung dịch thử: Chuẩn bị dung dịch chế phẩm có nồng độ khoảng 3,3 IU vitamin A trong 1 μ l cyclohexan (TT) có chứa 0,1 % butylhydroxytoluen (TT).

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch các chất chuẩn ester của retinol 0,1 % (tương đương khoảng 3,3 IU mỗi ester trong 1 μ l) trong cyclohexan (TT) có chứa 0,1 % butylhydroxytoluen (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai ngay trong bình sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng trong không

khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu có các vết riêng biệt tương ứng với các ester. Thứ tự rửa giải từ dưới lên trên là: Retinol acetat, retinol propionat và retinol palmitat. Thành phần của dung dịch thử được xác định bằng cách so sánh vết chính hoặc các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Chỉ số acid

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Chỉ số peroxyl

Không được quá 10,0 (Phụ lục 7.6, phương pháp A).

Định lượng

Trong quá trình định lượng, nếu xảy ra sự kết tinh một phần thì có thể hòa tan lại chế phẩm bằng cách đun nóng ở 65 °C nhưng tránh đun nóng kéo dài.

Tiến hành theo phương pháp 1 hoặc 4 (Phụ lục 10.10).

Bảo quản

Trong bao bì kín, đậy, tránh ánh sáng.

Khi đã mở nên sử dụng chế phẩm càng nhanh càng tốt. Nếu chế phẩm chưa sử dụng hết ngay nên bảo quản bằng khí trơ.

Nhãn

Nhãn phải ghi:

Số đơn vị quốc tế (IU) trong 1 g.

Tên của ester hay các ester.

Tên của bất kỳ các chất ổn định đã được thêm vào.

Phương pháp tạo lại dung dịch trong trường hợp chế phẩm bị kết tinh.

Loại thuốc

Vitamin A.

Chế phẩm

Nang mềm.

NANG MỀM VITAMIN A

Molles capsulae Vitamini A

Là nang mềm chứa dung dịch vitamin A trong dầu tinh chế thích hợp.

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 vitamin A, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Nang mềm chứa dầu trong suốt, màu đồng nhất.

Định tính

A. Trong phần Định lượng:

Nếu tiến hành bằng phương pháp đo quang thì phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại đáp ứng yêu cầu của phép định lượng.

Nếu tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao thì sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

B. Pha loãng một lượng dầu trong nang với *cloroform* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 IU/ml đến 20 IU/ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch antimony trichlorid* (TT), xuất hiện màu xanh không bền.

Định lượng

Tiến hành như mô tả trong Phụ lục 10.10. Định lượng vitamin A.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

2000 IU; 5000 IU.

NANG MỀM VITAMIN A VÀ D

Molles capsulae Vitamini A et D

Là nang mềm chứa vitamin A và vitamin D₃.

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 vitamin A và vitamin D₃, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Nang mềm, bên trong chứa dầu trong suốt, màu đồng nhất.

Định tính

A. Trong phần Định lượng vitamin A (Phụ lục 10.10):

Nếu tiến hành bằng phương pháp đo quang thì phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại đáp ứng yêu cầu của phép định lượng.

Nếu tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, thì sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic vitamin A trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Pha loãng một lượng dầu chứa trong nang với *cloroform* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ vitamin A khoảng 10 IU/ml đến 20 IU/ml. Lấy 1 ml dung dịch, thêm 2 ml *dung dịch stibi trichlorid* (TT), xuất hiện màu xanh không bền.

C. Trong phần Định lượng vitamin D₃, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Định lượng vitamin A (Phụ lục 10.10)

Tiến hành như mô tả trong Phụ lục 10.10. Định lượng vitamin A.

Định lượng vitamin D₃

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: *Methanol - ethyl acetat - nước* (90 : 7 : 3).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch vitamin D₃ (colecalfiferol) chuẩn trong *ethanol* (TT), có nồng độ chính xác khoảng 20 IU/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng dầu chứa trong nang tương ứng với 500 IU vitamin D₃ vào bình định mức 25 ml. Thêm khoảng 20 ml *ethanol* (TT), lắc kỹ để hòa tan (nếu cần, trước khi thêm *ethanol* có thể cho thêm 1 ml *ethyl acetat* (TT) để hòa tan hết dầu). Thêm *ethanol* (TT) đến định mức, lắc 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 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng vitamin D₃ trong nang dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic vitamin D₃ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ vitamin D₃ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

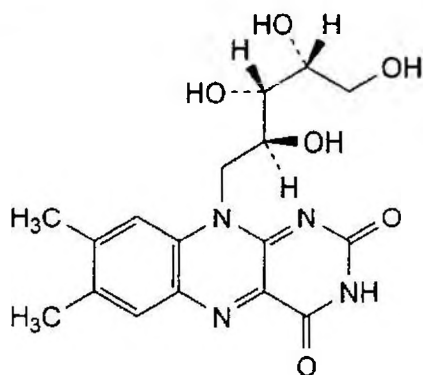
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

Vitamin A 5000 IU và vitamin D 400 IU.

RIBOFLAVIN

Riboflavinum



C₁₇H₂₀N₄O₆

P.t.l: 376,4

Riboflavin là 7,8-dimethyl-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C₁₇H₂₀N₄O₆, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tiêu chuẩn này áp dụng cho riboflavin được sản xuất bằng phương pháp lên men.

Tính chất

Bột tinh thể màu vàng đến vàng cam, đa hình. Rất khó tan trong nước, thực tế không tan trong *ethanol* 96 %.

Dung dịch chế phẩm bị hồng khi tiếp xúc với ánh sáng đặc biệt khi có mặt kiềm.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel* (dày 2 μm - 10 μm).

Dung môi khai triển: *Nước*.

Dung dịch thử: Phân tán 25 mg chế phẩm trong 10 ml *nước*, lắc 5 min và lọc hỗn dịch để loại bỏ các thành phần không tan.

Dung dịch đối chiếu: Phân tán 25 mg riboflavin chuẩn trong 10 ml *nước*, lắc 5 min và lọc hỗn dịch để loại bỏ các thành phần không tan.

Cách tiến hành:

Sau mỗi lần chấm, làm khô bằng không khí mát rồi chấm tiếp. Vết 1: Chấm 2 μl *methylen clorid* (TT) rồi chấm tiếp 2 μl dung dịch thử. Vết 2: Chấm 2 μl *methylen clorid* (TT) rồi chấm tiếp 2 μl dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 6 cm. Để khô bản 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 giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

C. Hòa tan 1 mg chế phẩm trong 100 ml *nước*. Dung dịch có màu vàng xanh nhạt khi có ánh sáng truyền qua và có huỳnh quang xanh vàng đậm khi có ánh sáng phản chiếu. Huỳnh quang mất đi khi thêm acid vô cơ hay kiềm.

Góc quay cực riêng

Từ -115° đến -135°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 0,5 % trong dung dịch *natri hydroxyd* 0,05 M không có *carbonat* và đo trong vòng 30 min sau khi pha.

Độ hấp thụ ánh sáng

Pha loãng 25 ml dung dịch cuối cùng trong phần Định lượng với 25 ml *nước*.

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được có cực đại hấp thụ ở bước sóng 223 nm, 267 nm, 373 nm và 444 nm. Tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở bước sóng 373 nm và 267 nm phải từ 0,31 đến 0,33 và tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở bước sóng 444 nm và 267 nm phải từ 0,36 đến 0,39.

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 A: Acid phosphoric - nước (1 : 1000).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch A: Dung dịch natri acetat (TT) 1,36 %.

Dung dịch thử: Siêu âm hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng dung dịch A.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Siêu âm hòa tan riboflavin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C và D) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml hỗn hợp pha động B - pha động A (1 : 9).

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo thành tạp chất A và B, hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT). Để dưới ánh sáng ban ngày 1,5 h. Thêm 0,5 ml acid acetic (TT) và pha loãng thành 100 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 267 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	90	10
5 - 20	90 → 80	10 → 20
20 - 25	80	20
25 - 35	80 → 50	20 → 50
35 - 45	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo riboflavin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất C và D.

Thời gian lưu tương đối so với riboflavin (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,4; tạp chất B khoảng 1,9.

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 A và pic của tạp chất B ít nhất là 5. Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ được cung cấp kèm theo riboflavin 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 0,7; tạp chất B với 1,4; tạp chất C với 2,3; tạp chất D với 1,4.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,025 %).

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh 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 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 của tất cả các pic 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 (trừ pic tạp chất A) 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: 7,8,10-trimethylbenzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion (lumiflavin).

Tạp chất B: 7,8-dimethylbenzo[g]pteridin-2,4(1H,3H)-dion.

Tạp chất C: 6,7-dimethyl-8-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]pteridin-2,4(3H,8H)-dion.

Tạp chất D: 8-(hydroxymethyl)-7-methyl-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng lượng chế phẩm sau khi thử chỉ tiêu Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Chuyển 65,0 mg chế phẩm vào bình định mức 500 ml màu nâu, thêm nước chế phẩm hoàn toàn bằng 5 ml nước, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), lắc để hòa tan. Ngay sau khi chế phẩm tan hoàn toàn, thêm 100 ml nước và 2,5 ml acid acetic băng (TT), thêm nước vừa đủ 500,0 ml. Hút 20,0 ml dung dịch thu được, thêm 3,5 ml dung dịch natri acetat (TT) 1,4 % và thêm nước vừa đủ 200,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 444 nm.

Tính hàm lượng riboflavin, C₁₇H₂₀N₄O₆, theo A (1 %, 1 cm), lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) của riboflavin ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN RIBOFLAVIN

Tabellae Riboflavini

Viên nén vitamin B₂

Là viên nén chứa riboflavin.

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 riboflavin, C₁₇H₂₀N₄O₆, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg riboflavin, thêm 100 ml nước, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc có màu lục vàng nhạt và có huỳnh quang lục vàng đậm. Huỳnh quang mất đi khi thêm dung dịch kiềm hay acid vô cơ.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

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 10 mg riboflavin, thêm hỗn hợp gồm 5 ml acid acetic băng (TT) và 100 ml nước, đun cách thủy 1 h, lắc liên tục. Thêm 50 ml nước, để nguội, thêm 30 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và lắc liên tục, pha loãng với nước thành 1000,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng cực đại khoảng 444 nm, trong cốc đo dày 1 cm. Tính hàm lượng riboflavin, C₁₇H₂₀N₄O₆, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

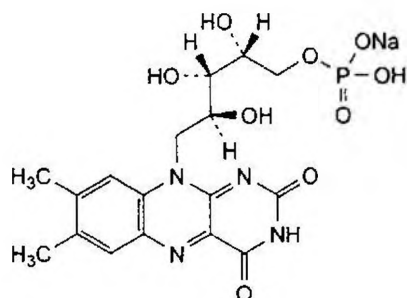
Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng

2 mg.

RIBOFLAVIN NATRI PHOSPHAT

Riboflavini natrii phosphas



C₁₇H₂₀N₄NaO₆P

P.t.l: 478,3

Riboflavin natri phosphat là một hỗn hợp chứa thành phần chủ yếu là riboflavin 5'-(natri hydrophosphat) và các

riboflavin natri monophosphat khác, phải chứa từ 73,0 % đến 79,0 % riboflavin (C₁₇H₂₀N₄O₆; P.t.l: 376,4), tính theo chế phẩm đã làm khô. Chế phẩm chứa nước.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng hay vàng cam, hút ẩm.

Tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 266 nm với giá trị A (1 %, 1 cm) từ 580 đến 640.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và diện tích tương tự với thời gian lưu và diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Đổ 1 ml dung dịch thu được dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 5 min, thêm một lượng acid acetic (TT) vừa đủ để acid hóa dung dịch, dùng chỉ thị là giấy quỳ xanh (TT) và lắc với 2 ml methylen clorid (TT). Lọc dưới phải có huỳnh quang vàng.

D. Cho 10 ml acid nitric (TT) vào 0,5 g chế phẩm, bốc hơi trên cách thủy đến khô. Nung cần đến trắng, hòa tan cần trong 5 ml nước và lọc. Dịch lọc cho phản ứng (A) của natri và phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +38,0° đến +43,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 18,2 ml dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước để đo.

Tạp chất E

Cho 10 ml methylen clorid (TT) vào 35 mg chế phẩm và lắc trong 5 min, lọc. Dịch lọc không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Ghi chú

Tạp chất E: 7,8,10-trimethylbenzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion (lumiflavin).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,735 % (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 8,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 60 mg riboflavin chuẩn (tạp chất D) trong 1 ml acid hydrochloric (TT) và pha loãng thành 250,0 ml bằng nước. Pha loãng 4,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,100 g riboflavin natri phosphat chuẩn trong 50 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 8,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 266 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đến khi pic riboflavin được rửa giải hoàn toàn. Thời gian lưu tương đối so với riboflavin 5'-monophosphat (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5; riboflavin 3'-monophosphat khoảng 0,7; riboflavin 4'-monophosphat khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 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 riboflavin 4'-monophosphat và pic của riboflavin 5'-monophosphat ít nhất là 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm của riboflavin tự do (tạp chất D) và của riboflavin trong các dạng riboflavin diphosphat (tạp chất A, B và C) từ diện tích của các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và lượng riboflavin tự do trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 6,0 % (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tổng tạp chất A, B và C: Không được quá 6,0 % (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Ghi chú:

Tạp chất A: Riboflavin 3',4'-diphosphat.

Tạp chất B: Riboflavin 3',5'-diphosphat.

Tạp chất C: Riboflavin 4',5'-diphosphat.

Tạp chất D: Riboflavin.

Phosphat vô cơ

Không được quá 1,5 %.

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Lấy 5 ml dung dịch A, thêm 10 ml nước, 5 ml dung dịch đệm đồng sulfat pH 4,0 (TT), 2 ml dung dịch amoni molybdat 3 %, 1 ml dung dịch mới pha chứa 2 % 4-methylaminophenol sulfat (TT) và 5 % natri metabisulfite (TT), 1 ml dung dịch acid perchloric 3 % (t/t) và thêm nước vừa đủ 25,0 ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vòng 15 min ở bước sóng 800 nm, chuẩn bị mẫu trắng tương tự như trên nhưng không có chế phẩm.

Độ hấp thụ đo được không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị tương tự dung dịch thử dùng 15 ml dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT) thay cho 5 ml dung dịch A và 10 ml nước.

Kim loại nặng

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

Cân 2,0 g chế phẩm vào chén nung, thêm từng giọt một 2 ml acid nitric (TT) và 0,25 ml acid sulfuric (TT). Đun nóng cẩn thận đến khi khói trắng bay ra, nung. Chiết cẩn đã để nguội hai lần, mỗi lần với 2 ml acid hydrochloric (TT). Bốc hơi dịch chiết tới khô. Hòa tan cẩn thu được trong 2 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT) và pha loãng thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; áp suất không quá 0,7 kPa; 5 h).

Định lượng

Tiến hành định lượng tránh ánh sáng.

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 150 ml nước, thêm 2 ml acid acetic băng (TT) và thêm nước thành 1000,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 3,5 ml dung dịch natri acetat (TT) 1,4 % và thêm nước thành 50,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 444 nm.

Tính hàm lượng riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) của riboflavin ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản

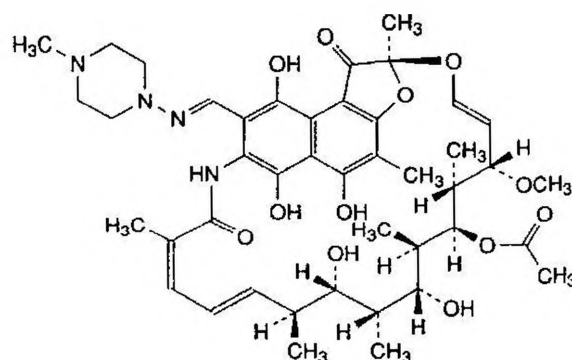
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Chế phẩm

Thuốc tiêm vitamin B hỗn hợp.

RIFAMPICIN

Rifampicinum



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

P.t.1: 823

Rifampicin là (2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,6,9,17,19-pentahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-[[[(4-methylpiperazin-1-yl)imino]methyl]-1,11-dioxo-1,2-hydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)naphto[2,1-b]furan-21-yl acetat, là kháng sinh bán tổng hợp từ rifamycin SV, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu nâu đỏ hoặc đỏ nâu. Khó tan trong nước, khó tan trong acetone và ethanol 96 %, tan trong methanol.

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 rifampicin chuẩn. Chuẩn bị mẫu thử thành bột nhào trong *parafin lỏng* (TT).

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 50 ml *methanol* (TT), pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* (TT). Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 500 nm có 4 cực đại hấp thụ tại bước sóng 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ tại bước sóng 334 nm và độ hấp thụ tại 475 nm bằng khoảng 1,75.

C. Lắc 25 mg chế phẩm với 25 ml *nước* trong 5 min, lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 1 ml *dung dịch amoni persulfat* (TT) 10 % trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* (TT) và lắc trong vài phút. Màu của dung dịch chuyển từ vàng cam sang đỏ tím và không xuất hiện tủa.

pH

pH của hỗn dịch chế phẩm 1,0 % trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 35 thể tích *acetonitril* (TT), 65 thể tích *dung dịch* có chứa 0,1 % (tt/tt) *acid phosphoric* (TT), 0,19 % *natri perclorat* (TT), 0,59 % *acid citric* (TT) và 2,09 % *kali dihydrophosphat* (TT).

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *dung dịch acid citric* 1 M - *dung dịch kali dihydrophosphat* 1 M - *dung dịch dikali hydrophosphat* 1 M - *acetonitril* - *nước* (10 : 23 : 77 : 250 : 640).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch* thu được thành 50,0 ml với *dung môi* pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20,0 mg rifampicin quinon chuẩn trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng *dung môi*. Hút 1,0 ml *dung dịch* thu được, thêm 1,0 ml *dung dịch thử* và pha loãng thành 100,0 ml với *dung môi* pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu, điều chỉnh thang đo sao cho chiều cao của 2 pic ít nhất phải bằng một nửa toàn thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic ít nhất là 4,0 (điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động nếu cần).

Tiêm dung dịch thử và tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải ít nhất gấp hai lần thời gian lưu của rifampicin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Diện tích pic tương ứng với rifampicin quinon không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic của rifampicin quinon trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic của rifampicin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %) và tổng diện tích các pic này không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic của rifampicin trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3,5 %).

Bỏ qua các pic của dung môi và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic của rifampicin trên sắc ký đồ 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 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 80 °C; áp suất không quá 670 Pa; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 2,0 ml *dung dịch* thu được thành 100,0 ml với *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) tại cực đại hấp thụ 475 nm, dùng *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 475 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín và trong khí nitơ, tránh ánh sáng, nhiệt độ không được quá 25 °C.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG RIFAMPICIN**Capsulae Rifampicini**

Là nang cứng chứa rifampicin.

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 rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,15 g rifampicin với 5 ml *cloroform* (TT). Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của rifampicin.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở phân Định lượng trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 500 nm phải có 4 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (35 : 65).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,1 % (tt/tt) acid phosphoric (TT), 0,19 % natri perclorat (TT), 0,59 % acid citric (TT) và 2,09 % kali dihydrophosphat (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

Hỗn hợp dung môi: Dung dịch acid citric 21,01 % - dung dịch kali dihydrophosphat 13,61 % - dung dịch dikali hydrophosphat 17,42 % - acetonitril - nước (10 : 23 : 77 : 250 : 640).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 200 mg rifampicin với 100 ml acetonitril (TT), ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa 0,02 % rifampicin trong acetonitril (TT). Hút chính xác 1 ml dung dịch này và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,01 % rifampicin chuẩn và 0,01 % rifampicin quinon chuẩn trong acetonitril (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 μm). Nhiệt độ cột: 30 °C.

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: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính rifampicin và rifampicin quinon trên sắc ký đồ thu được tối thiểu là 4,0; hệ số đối xứng của rifampicin không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không

dưới hơn 2000. Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động nếu cần.

Thời gian lưu tương đối theo thứ tự lần lượt là 1,0; 0,55; 1,25 và 3,56 cho các pic rifampicin, rifampicin quinon, rifampicin N-oxid và 3-formylrifamycin SV.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. **Giới hạn:** Để tính hàm lượng các tạp chất, chia diện tích các pic tương ứng với các hệ số đáp ứng sau: rifampicin quinon là 1,19; rifampicin N-oxid là 1,03 và 3-formylrifamycin SV là 1,25.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng rifampicin quinon không được có diện tích lớn hơn 4 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %); diện tích của pic tương ứng với rifampicin N-oxid không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %); diện tích của pic tương ứng 3-formylrifamycin SV không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

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: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 336 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, được hòa tan từ nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 263 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 336 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,1 g rifampicin, chuyển vào bình định mức 100 ml và lắc kỹ với 80 ml methanol (TT). Thêm methanol (TT) đến định mức, lắc đều và lọc. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, trong nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

150 mg; 300 mg.

VIÊN NÉN RIFAMPICIN**Tabellae Rifampicini**

Là viên nén bao phim chứa rifampicin.

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 rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.**Định tính**A. Lắc một lượng bột viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn tương ứng 0,15 g rifampicin với 5 ml *cloroform* (TT). Lọc, bốc 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 rifampicin.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở phân Định lượng trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 500 nm phải có 4 cực đại hấp thụ ở 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch đệm (35 : 65).Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,1 % (tt/tt) *acid phosphoric* (TT), 0,19 % *natri perclorat* (TT), 0,59 % *acid citric* (TT) và 2,09 % *kali dihydrophosphat* (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

Hỗn hợp dung môi: Dung dịch *acid citric* 21,01 % - dung dịch *kali dihydrophosphat* 13,61 % - dung dịch *dikali hydrophosphat* 17,42 % - *acetonitril* - nước (10 : 23 : 77 : 250 : 640).Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã loại bỏ vỏ bao tương ứng với 200 mg rifampicin với 100 ml *acetonitril* (TT), ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa 0,02 % rifampicin trong *acetonitril* (TT). Hút chính xác 1 ml dung dịch này và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,01 % rifampicin chuẩn và 0,01 % rifampicin quinon chuẩn trong *acetonitril* (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính rifampicin và rifampicin quinon trên sắc ký đồ thu được tối thiểu là 4,0; hệ số đối xứng của rifampicin không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không dưới hơn 2000. Điều chỉnh tỷ lệ *acetonitril* trong pha động nếu cần.

Thời gian lưu tương đối theo thứ tự lần lượt là 1,0; 0,55; 1,25 và 3,56 cho các pic rifampicin, rifampicin quinon, rifampicin N-oxid và 3-formylrifamycin SV.

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

Giới hạn: Để tính hàm lượng các tạp chất, chia diện tích các pic tương ứng với các hệ số đáp ứng sau: rifampicin quinon là 1,19; rifampicin N-oxid là 1,03 và 3-formylrifamycin SV là 1,25.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng rifampicin quinon không được có diện tích lớn hơn 4 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %); diện tích của pic tương ứng với rifampicin N-oxid không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %); diện tích của pic tương ứng 3-formylrifamycin SV không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ 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: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch đệm phosphat [được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,02 g *kali dihydrophosphat* (TT) và 6,2 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric* (TT)] để thu được dung dịch có nồng độ 20 μg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng dung dịch đệm phosphat làm mẫu trắng. Tính lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.**Yêu cầu:** Không được ít hơn 70 % (Q) lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.**Định lượng**Loại bỏ vỏ bao của 20 viên. Cân xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g rifampicin, chuyển vào bình định mức 100 ml và lắc kỹ với 80 ml *methanol* (TT). Thêm *methanol* (TT) đến định mức, lắc đều và lọc. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml bằng

đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng *đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.

NANG RIFAMPICIN VÀ ISONIAZID

Capsulae Rifampicini et Isoniazidi

Là nang cứng chứa rifampicin và isoniazid.

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

Hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 90,0 % đến 130,0 %, so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 %, so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - acid acetic băng (100 : 1).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 120 mg rifampicin với 20 ml *methanol* (TT) và lọc. Pha loãng dịch lọc với đồng thể tích *aceton* (TT) và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Chuẩn bị dung dịch rifampicin chuẩn có nồng độ 6 mg/ml trong *methanol* (TT). Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích *aceton* (TT) và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Chuẩn bị dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 3 mg/ml trong *methanol* (TT). Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích *aceton* (TT) và trộn đều.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu quả quay.

Môi trường: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).
Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 15,3 g *dikali hydrophosphat* (TT) và 80,0 g *kali dihydrophosphat* (TT) vào bình định mức 1 L, hòa tan và pha loãng bằng nước cất vừa đủ đến định mức.

Dung dịch chuẩn gốc isoniazid: Cân chính xác khoảng 66 mg isoniazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) đến định mức, trộn đều.

Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp: Cân chính xác khoảng 66 mg rifampicin chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và trộn đều. Thêm chính xác 50,0 ml dung dịch chuẩn gốc isoniazid và thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) đến định mức, trộn đều. (Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp được chuẩn bị ngay trước khi thử và được đặt trong bốn cách thủy của máy thử độ hòa tan cùng thời điểm bắt đầu và được lấy ra khi kết thúc phép thử độ hòa tan, cùng lúc với việc hút mẫu thử).

Định lượng rifampicin hòa tan

Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều (Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 h).

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ dịch lọc đầu, để dịch lọc cân bằng về nhiệt độ phòng trong khoảng 10 min. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều (Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 h).

Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 475 nm, với mẫu trắng được chuẩn bị như sau: Hút chính xác 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều.

Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, hòa tan so với lượng ghi trên nhãn dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ của rifampicin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng isoniazid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - dung dịch đệm phosphat - *methanol* (850 : 100 : 50).

Dung dịch chuẩn: Sử dụng dung dịch chuẩn trong mục định lượng rifampicin hòa tan.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử trong mục định lượng rifampicin hòa tan.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, hòa tan cân cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ của isoniazid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 100 mg bột thuốc vào bình sấy nắp đáy có mao quản và sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,4 g *dinatri hydrophosphat* (TT) trong 1 L nước cất và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung môi A: Acetonitril - dung dịch đệm (4 : 96).

Dung môi B: Acetonitril - dung dịch đệm (55 : 45).

Pha động: Hỗn hợp của dung môi A và dung môi B theo phần điều kiện sắc ký.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác của rifampicin chuẩn và isoniazid chuẩn trong hỗn hợp của dung dịch đệm - methanol (96 : 4) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,16 mg/ml rifampicin và 0,08 mg/ml isoniazid (Dung dịch này được sử dụng trong vòng 10 min).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc, tương ứng với khoảng 16 mg rifampicin và 8 mg isoniazid vào bình định mức 100 ml, thêm 90 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 10 min. Để dung dịch cân bằng về nhiệt độ và pha loãng bằng dung dịch đệm vừa đủ đến vạch và trộn đều, lọc (Dung dịch này được sử dụng trong vòng 2 h).

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 238 nm.

Chương trình gradient dung môi:

Thời gian (min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Ghi chú
0	100	0	Cân bằng cột
0 - 5	100	0	Đẳng dòng
5 - 6	100 → 0	0 → 100	Gradient
6 - 15	0	100	Đẳng dòng

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 chuẩn và ghi lại sắc đồ: thời gian lưu tương đối khoảng 2,6 đối với rifampicin và 1,0 đối với isoniazid. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết, tính cho pic rifampicin, không dưới 50 000 và tính cho pic isoniazid, không dưới 6000; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, và isoniazid, $C_6H_7N_3O$, có trong một đơn vị chế phẩm căn cứ vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng các chất chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Rifampicin 300 mg và isoniazid 150 mg.

VIÊN NÉN RIFAMPICIN, ISONIAZID VÀ PYRAZINAMID

Tabellae Rifampicini, Isoniazidi et Pyrazinamidi

Là viên nén bao phim chứa rifampicin, isoniazid và pyrazinamid. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây.

Hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 90,0 % đến 100,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - acid acetic băng (100 : 1).

Dung dịch đối chiếu rifampicin: Pha dung dịch của rifampicin chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 2,5R mg/ml (R là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của rifampicin và isoniazid trong viên). Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu isoniazid: Pha dung dịch của isoniazid chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu pyrazinamid: Pha dung dịch của pyrazinamid chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ

khoảng 2,5P mg/ml (P là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của pyrazinamid và isoniazid trong viên). Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích *aceton* (TT).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên (đã bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn) tương đương với 50 mg isoniazid, thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc kỹ trong 5 min để hòa tan. Lọc. Pha loãng dịch lọc với đồng thể tích *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch *đối chiếu* và dung dịch thử. 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 và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử cho 3 vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với các vết chính thu được từ các dung dịch *đối chiếu* rifampicin, isoniazid và pyrazinamid.

B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử cho 3 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic rifampicin, isoniazid và pyrazinamid thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô

Không quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1,000 g bột viên, 60 °C, trong chân không, 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dịch dạ dày giả (TT) không có pepsin.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Định lượng rifampicin hòa tan

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác lượng rifampicin chuẩn, isoniazid chuẩn và pyrazinamid chuẩn tương đương với lượng ghi trên nhãn của mỗi hoạt chất trong 1/4 viên vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 200 ml môi trường hòa tan, lắc siêu âm để hòa tan, pha loãng vừa đủ đến vạch với môi trường hòa tan. Đặt bình dung dịch này vào bồn thử độ hòa tan cùng thời điểm khi cho viên thử vào cốc hòa tan và lấy bình ra cùng thời điểm hút mẫu thử. **Dung dịch chuẩn:** Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ rifampicin khoảng 0,03 mg/ml.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ rifampicin khoảng 0,03 mg/ml.

Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 475 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng, sử dụng cốc đo dày 1 cm. Từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng chuẩn, tính lượng rifampicin trong viên hòa tan, so với lượng ghi trên nhãn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng isoniazid và pyrazinamid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - dung dịch kali dihydrophosphat 1 M - acetonitril (860 : 100 : 40)

Dung dịch chuẩn: Hút 3,0 ml dung dịch chuẩn gốc ở mục Định lượng rifampicin hòa tan vào bình định mức 20 ml, thêm 3 ml dung dịch dikali hydrophosphat 1 M và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 3,0 ml dịch lọc vào bình định mức 20 ml, thêm 3 ml dung dịch dikali hydrophosphat 1 M và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic isoniazid và pic pyrazinamid không nhỏ hơn 4. Hệ số đối xứng của pic isoniazid và pic pyrazinamid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Từ diện tích các pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn, tính lượng isoniazid và pyrazinamid trong viên hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, và 75 % (Q) lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, 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 1,4 g *dinatri hydrophosphat* (TT) trong 1 L nước, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động A: Dung dịch đệm - acetonitril (96 : 4).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm (55 : 45).

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn hỗn hợp của rifampicin chuẩn, isoniazid chuẩn và pyrazinamid chuẩn trong hỗn hợp dung dịch đệm - *methanol* (96 : 4) có nồng độ chính xác tương ứng lần lượt với khoảng 0,08R mg/ml, 0,08 mg/ml và 0,08P mg/ml (R là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của rifampicin và isoniazid trong viên. P là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của pyrazinamid và isoniazid trong viên). Dung dịch thu được sử dụng trong vòng 10 min.

Dung dịch thử: Cân 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 tương ứng với 8 mg isoniazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 4 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 5 min. Tiếp tục thêm khoảng 80 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 10 min để hòa tan. Pha loãng với

dung dịch đậm vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc. Dung dịch thu được sử dụng trong vòng 2 h.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Điều kiện rửa giải
0	100	0	Cân bằng cột
0 - 5	100	0	Đẳng dòng
5 - 6	100 → 0	0 → 100	Gradient tuyến tính
6 - 15	0	100	Đẳng dòng

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của các pic isoniazid, pyrazinamid và rifampicin khoảng 0,7, 1,0 và 1,8. Độ phân giải giữa hai pic isoniazid và pyrazinamid không nhỏ hơn 4. Hệ số đối xứng của các pic isoniazid, pyrazinamid và rifampicin không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Từ diện tích các pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ trong rifampicin chuẩn, hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn, tính hàm lượng rifampicin, isoniazid và pyrazinamid trong viên.

Bảo quản

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

Loại thuốc

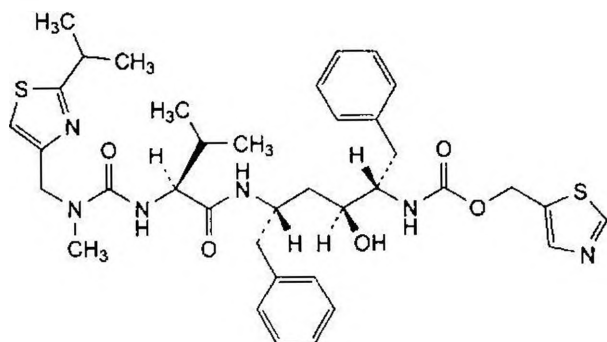
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Viên nén bao phim chứa 150 mg rifampicin, 75 mg isoniazid, 400 mg pyrazinamid; hoặc 120 mg rifampicin, 50 mg isoniazid, 300 mg pyrazinamid.

RITONAVIR

Ritonavirum



$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

P.t.l: 721,0

Ritonavir là thiazol-5-ylmethyl [(1S,2S,4S)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[[(2S)-3-methyl-2-[[methyl[[2-(1-methylethyl)thiazol-4-yl]methyl]carbonyl]amino]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]carbamate, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methanol và dicloromethan, hơi tan trong aceton và rất khó tan trong acetonitril.

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 ritonavir chuẩn.

Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng rẽ chế phẩm và ritonavir chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol* (TT), kết tinh bằng cách thêm vừa đủ nước từng giọt một, lọc và để bay hơi dung môi trong khoảng 1 h rồi ghi phổ hồng ngoại mới.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chế phẩm nồng độ 40 µg/ml trong *methanol* (TT) đo trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 280 nm (Phụ lục 4.1) phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 240 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại có giá trị từ 116 đến 128.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - acetonitril - *methanol* - amoniac (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan và pha loãng chế phẩm trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan và pha loãng ritonavir chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và làm khô bằng một dòng khí mát, sau đó kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. 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 kích thước.

Góc quay cực riêng

Từ +7° đến +10°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 20,0 mg/ml trong *methanol* (TT), đo ở 20 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 4,0: Hòa tan 7,8 g natri dihydrophosphat (TT) và 1,88 g natri hexansulfonat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng dung dịch

acid phosphoric 10 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 - nước (35 : 28 : 37).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 - nước (70 : 28 : 2).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm có nồng độ 0,5 mg/ml trong pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử bằng pha động A để được dung dịch có nồng độ 0,5 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hút 5 ml dung dịch thử, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 50 % (TT), đun trong cách thủy trong 20 min.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: ở 35 °C

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 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 sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 20	70	30	Đẳng dòng
20 - 30	70 → 0	30 → 100	Thay đổi tuyến tính
30 - 40	0	100	Đẳng dòng
40 - 45	0 → 70	100 → 30	Thay đổi tuyến tính
45 - 50	70	30	Đẳng dòng - cân bằng lại

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic chính (thời gian lưu khoảng 22 min) và pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính khoảng 0,8 không được nhỏ hơn 3,5; độ phân giải giữa pic chính và pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính khoảng 1,5 không được nhỏ hơn 9,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong cả pha động A và pha động B hoặc điều chỉnh chương trình dung môi. Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là pha động A, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

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

Không được có quá hai pic tạp chất có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Không được có quá 4 pic tạp chất có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic tạp chất 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 %).

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; 105 °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

Cân chính xác khoảng 0,25 g chế phẩm, hòa tan 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 36,05 mg C₃₇H₄₈N₆O₅S₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế enzym protease, kháng virus HIV.

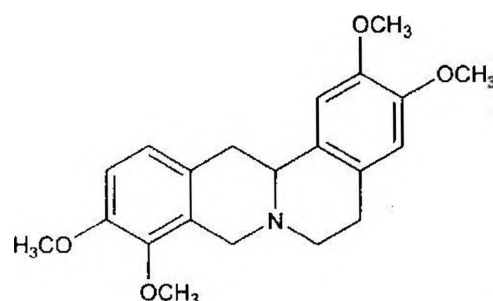
Chế phẩm

Nang.

ROTUNDIN

Rotundinum

L-Tetrahydropalmatin



C₂₁H₂₅NO₄

P.t.l: 355,43

Rotundin là 5,8,13,13α-tetrahydro-2,3,9,10-tetramethoxy-6H-dibenzo[a,g] quinolizin, phải chứa từ 98,5 % đến 102,0 % C₂₁H₂₅NO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tính thể màu trắng hay hơi vàng, không mùi, không vị. Bị chuyển thành màu vàng khi tiếp xúc với ánh sáng hoặc nhiệt. Tan trong cloroform, hơi tan trong ethanol và ether, không tan trong nước, dễ tan trong acid sulfuric loãng. Điểm chảy từ 141 °C đến 144 °C (Phụ lục 6.7).

Định tính

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của rotundin chuẩn.
B. Trong phân Định lượng: Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương tự thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Dung dịch S: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml nước và 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT). Thêm 1 giọt dung dịch kali dicromat 5 % (TT) vào 2 ml dung dịch S, tựa vàng xuất hiện. Thêm 1 giọt dung dịch natri clorid bão hòa (TT) vào 2 ml dung dịch S, tựa trắng xuất hiện. Thêm 1 giọt dung dịch kali fericyanid 5 % (TT) vào 2 ml dung dịch S, tựa vàng xuất hiện, tựa này dần dần chuyển sang màu xanh lá rồi cuối cùng là màu xanh lam khi đun nóng nhẹ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid sulfuric 5 % (TT). Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Góc quay cực riêng

Từ -290° đến -300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch chế phẩm có nồng độ 8 mg/ml trong ethanol 96 % (TT) để đo ở nhiệt độ 25 °C.

Độ hấp thụ riêng

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm có nồng độ 30 µg/ml trong dung dịch acid sulfuric 0,5 % (TT) ở bước sóng 281 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) phải từ 150 đến 160.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm (65 : 35).
Dung dịch đệm: Hỗn hợp dung dịch gồm dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT) và dung dịch natri heptansulfonat 0,05 M (TT) (1 : 1) và chứa 0,2 % triethylamin (TT), điều chỉnh đến pH 6,5 ± 0,05 bằng acid phosphoric (TT).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 10 ml methanol (TT), siêu âm 5 min và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu: 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 C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh sao cho độ cao của pic chính ở 25 % thang đo. Tính số đĩa lý thuyết của cột. Số đĩa lý thuyết của cột không được ít hơn 2500 tính theo pic của rotundin.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

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

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3).

Dùng cân sau nung ở phép thử Tro sulfat. Dùng dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g ; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml methanol (TT), siêu âm 5 min và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg rotundin chuẩn trong 10 ml methanol (TT), siêu âm 5 min và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Số đĩa lý thuyết của cột trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu không được nhỏ hơn 2500, tính theo pic của rotundin.

Tính hàm lượng phần trăm của C₂₁H₂₅NO₄ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng của C₂₁H₂₅NO₄ trong rotundin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc an thần.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ROTUNDIN

Tabellae Rotundini

Là viên nén chứa rotundin.

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 rotundin, $C_{21}H_{25}NO_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g rotundin, thêm 10 ml nước và 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT), lắc để hòa tan, lọc. Dịch lọc làm các phản ứng sau: Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt dung dịch kali dicromat 5 % (TT), xuất hiện tủa vàng.

Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt dung dịch natri clorid bão hòa (TT), xuất hiện tủa trắng.

Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt dung dịch kali fericyanid 5 % (TT), xuất hiện tủa vàng, màu tủa chuyển dần sang xanh lục sau đó sang xanh lam khi đun nóng nhẹ.

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 rotundin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Nghiền lượng bột viên tương ứng 90 mg rotundin với 20 ml ether (TT), lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Sấy cấn trong chân không ở nhiệt độ 80 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cấn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của rotundin chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg rotundin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT) và lắc siêu âm 5 min để hòa tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Tiến hành sắc ký với các điều kiện như phần Định lượng, với thời gian chạy sắc ký bằng hai lần thời gian lưu của pic chính.

Yêu cầu: Tổng diện tích của các pic tạp thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc hai lần với

dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) nếu là viên có hàm lượng 60 mg. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 281 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rotundin, $C_{21}H_{25}NO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 155 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 281 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng rotundin 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 6,5: Hỗn hợp dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M và dung dịch natri heptansulfonat 0,05 M (1 : 1) có chứa 0,2 % triethylamin (TT), điều chỉnh pH đến 6,5 ± 0,05 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch đệm pH 6,5 - methanol (35 : 65). Có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

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 25 mg rotundin vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 10 ml methanol (TT) và lắc siêu âm 5 min để hòa tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg rotundin chuẩn và tiến hành tương tự dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C. Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 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. Số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic rotundin không được ít hơn 2500. Hệ số đối xứng thu được từ pic chính rotundin không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng, $C_{21}H_{25}NO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của rotundin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{25}NO_4$ của rotundin chuẩn.

Bảo quản

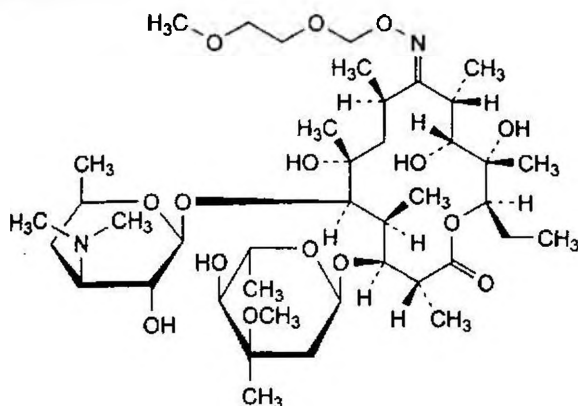
Để trong đồ đựng kín, ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

An thần, an dịu.

Hàm lượng thường dùng

30 mg và 60 mg.

ROXITHROMYCIN*Roxithromycinum* $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$

P.t.l: 837,0

Roxithromycin là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*S*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribohexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-10-[(*E*)-[(2-methoxyethoxy)methoxy]imino]-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylohexapyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2-on, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, đa hình. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, ethanol 96 % và methylen clorid. Khó tan trong dung dịch acid hydrocloric loãng.

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 roxithromycin chuẩn. Nếu phổ có sự khác biệt, đo lại phổ của dung dịch chế phẩm và chất chuẩn có nồng độ 9,0 % trong methylen clorid (TT).

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 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 không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -93° đến -96°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong aceton (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 5,97 % đã được chỉnh đến pH 4,3 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (26 : 74).

Pha động B: Nước - acetonitril (30 : 70).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 4,86 % đã được chỉnh đến pH 5,3 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg roxithromycin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 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.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg roxithromycin để xác định tính phù hợp của hệ thống trong dung môi pha mẫu, pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml toluen (TT) thành 100,0 ml với acetonitril (TT). Pha loãng 0,2 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là hạt hình cầu *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 μ m) với kích thước lỗ xốp 10 nm và lượng carbon khoảng 19 %.

Nhiệt độ cột: 15 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 205 nm.

Thể tích tiêm: 20 μ l, duy trì nhiệt độ buồng tiêm ở 8 °C.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	100	0
50 - 51	100 → 90	0 → 10
51 - 80	90	10
80 - 81	90 → 100	10 → 0
81 - 100	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Thời gian lưu tương đối so với roxithromycin (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất G {erythromycin 9-(*E*)-[O-[(2-methoxyethoxy)methoxy]methyl]oxim]} khoảng 1,15.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hòm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0, trong đó: H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G; H_v là chiều cao của đáy hòm phân tách pic tạp chất G và pic roxithromycin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tổng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %). Bỏ qua pic của toluen (dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic toluen).

Kim loại nặng

Không quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

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

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như ở phần Tạp chất liên quan với một số thay đổi như sau: Kích thước cột: 25 cm × 4,6 mm.

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 4,91 % đã được điều chỉnh đến pH 5,3 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (307 : 693).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).

Thời gian lưu của roxithromycin khoảng 12 min.

Tính phù hợp hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất phải bằng 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G; H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất G và pic roxithromycin trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3). Tính toán hàm lượng của $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$ dựa vào diện tích pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH ROXITHROMYCIN***Pulveres Roxithromycini ad suspensionum peroralem***

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa roxithromycin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

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

Hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột khô to, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

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 roxithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Giới hạn kiểm

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg roxithromycin, thêm 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc kỹ, pH của hỗn dịch thu được từ 7,0 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm, sấy ở 80 °C trong chân không đến khối lượng không đổi.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm acetat pH 5,5 (sử dụng 600 ml cho gói có hàm lượng 50 mg, 500 ml cho gói có hàm lượng 25 mg)

Dung dịch đệm acetat pH 5,5: Hòa tan 5,44 g natri acetat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid acetic băng (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ dịch lọc đầu).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng roxithromycin chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,08 mg/ml (0,05 mg/ml cho gói có hàm lượng 25 mg).

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, 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: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,067 M được chỉnh đến pH 5,5 bằng triethylamin - acetonitril (65 : 35).

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn và erythromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 gói, tính khối lượng trung bình thuốc trong gói, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg roxithromycin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, 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 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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, dung dịch chuẩn.

Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của roxithromycin khoảng 14 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic roxithromycin và erythromycin không nhỏ hơn 15,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 0,95) không nhỏ hơn 1,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 1,2) không nhỏ hơn 2,0; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic roxithromycin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của roxithromycin chuẩn, tính hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg; 50 mg và 75 mg.

VIÊN NÉN ROXITHROMYCIN

Tabellae Roxithromycini

Là viên nén bao phim chứa roxithromycin.

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

Hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, 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 roxithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm acetat pH 5,5 (sử dụng 600 ml cho viên có hàm lượng 50 mg).

Dung dịch đệm acetat pH 5,5: Hòa tan 5,44 g natri acetat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid acetic băng (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ dịch lọc đầu).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng roxithromycin chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,16 mg/ml (0,08 mg/ml cho viên có hàm lượng 75 mg và 50 mg).

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, 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, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký: Tiến hành theo phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 10 viên, bóc bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg roxithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động đến vừa đủ 100,0 ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 20 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử, ghi sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic roxithromycin. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %), tổng diện tích tất cả các pic tạp không được lớn hơn 4,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và bỏ qua các pic tá được có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn hoặc bằng 0,3.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,067 M được chỉnh đến pH 6,5 bằng triethylamin - acetonitril (65 : 35).

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn và erythromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1,0 mg/ml.

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

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên (đã loại bỏ lớp bao phim nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg roxithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, 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 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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, dung dịch chuẩn.

Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của roxithromycin khoảng 14 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic roxithromycin và erythromycin không nhỏ hơn 15,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 0,95) không nhỏ hơn 1,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 1,2) không nhỏ hơn 2,0; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic roxithromycin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của roxithromycin chuẩn, tính hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

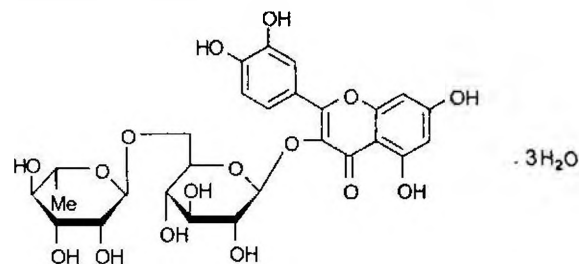
Hàm lượng thường dùng

50 mg; 75 mg; 150 mg.

RUTIN

Rutinum

Rutosid, vitamin P



$C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$

P.t.l: 665,0

Rutin là 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon 3-rutinosid, một glucosid chiết được từ nụ hoa cây Hòe (*Sophora japonica* L.), họ Đậu (Fabaceae), hoặc từ nhiều cây khác thuộc các họ thực vật khác nhau, phải chứa từ 95,0 % đến 101,0 % $C_{27}H_{30}O_{16}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng hay vàng lục.

Tan trong methanol và trong các dung dịch hydroxyd kiềm, hơi tan trong ethanol, thực tế không tan trong nước và dicloromethan.

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 rutin chuẩn.
B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, lọc nếu cần. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng methanol (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ bước sóng 210 nm đến 450 nm, dung dịch phải cho hai cực đại hấp thụ ở 257 nm và 358 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại 358 nm phải từ 305 đến 330, tính theo chế phẩm khan.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: N-butanol - acid acetic khan - nước - methyl ethyl ceton - ethyl acetat (5 : 10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg rutin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng hỗn hợp gồm 7,5 ml dung dịch kali fericyanid 1 % (TT) và 2,5 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Quan sát bản mỏng trong vòng 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử tương ứng về vị trí, màu sắc và

kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 5 ml *ethanol* 96 % (TT). Thêm 1 g *kẽm* (TT) và 2 ml *dung dịch acid hydrochloric* 25 % (TT), sẽ xuất hiện màu đỏ.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 40 ml *2-propanol* (TT). Lắc trong 15 min và pha loãng thành 50,0 ml bằng *2-propanol* (TT), lọc. Độ hấp thụ của dịch lọc ở các bước sóng trong khoảng từ 450 nm đến 800 nm không được quá 0,10.

Các chất không tan trong methanol

Không được quá 3 %.

Lắc 2,5 g chế phẩm với 50 ml *methanol* (TT) ở 20 °C đến 25 °C trong 15 min. Lọc qua phễu lọc thủy tinh có độ xốp 1,6 đã được sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min và để nguội trong bình hút ẩm rồi cân bì. Rửa phễu lọc 3 lần với 20 ml *methanol* (TT). Sấy phễu lọc ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Để nguội trong bình hút ẩm và cân. Khối lượng cân thu được không được quá 75 mg.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hỗn hợp gồm 5 thể tích *tetrahydrofuran* (TT) và 95 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat* 1,56 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: Hỗn hợp gồm 40 thể tích *tetrahydrofuran* (TT) và 60 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat* 1,56 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 20 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg rutin chuẩn trong 10,0 ml *methanol* (TT).

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

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	50 → 0	50 → 100
10 - 15	0	100
15 - 16	0 → 50	100 → 50
16 - 20	50	50

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với rutin (thời gian lưu khoảng 7 min) như sau: Tạp chất B (*kaempferol*

3-rutinosid) khoảng 1,1; tạp chất A (*isoquercitrosid*) khoảng 1,2; tạp chất C (*quercetin*) khoảng 2,5.

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

Xác định vị trí các tạp chất bằng cách so sánh với sắc ký đồ thu được của rutin chuẩn.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,8 và tạp chất C là 0,5.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).

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

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Nước

Từ 7,5 % đến 9,5 % (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 0,200 g chế phẩm trong 20 ml *dimethylformamid* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutylamonihydroxyd* 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 tetrabutylamonihydroxyd* 0,1 M (CD), tương đương với 30,53 mg $C_{27}H_{30}O_{16}$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Bảo vệ thành mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN RUTIN

Tabellae Rutini

Là viên nén chứa rutin.

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 rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 rutin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương đương với khoảng 0,05 g rutin, thêm 20 ml *ethanol* 90 % nóng. Lắc kỹ để hòa tan rutin. Lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt *acid hydrochloric đậm đặc (TT)* và một lượng nhỏ *kẽm bột (TT)*. Dung dịch chuyển sang màu đỏ.

Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt *dung dịch sắt (III) clorid* 3 % sẽ xuất hiện màu nâu hơi lục.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran (10 : 70 : 20).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

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 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định mức 50 ml, thêm 35 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 15 min và thêm *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,0 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: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ trong rutin chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 50 mg, 100 mg.

VIÊN NÉN RUTIN VÀ ACID ASCORBIC

Tabellae Rutini et Acidi ascorbici

Viên nén Rutin C

Là viên nén bao đường có chứa đồng lượng rutin và acid ascorbic.

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 rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid ascorbic, $C_6H_8O_6$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên đã loại bỏ lớp bao tương ứng với 0,2 g acid ascorbic, thêm 20 ml *nước*, lắc kỹ trong 5 min, lọc. Căn để định tính rutin, dịch lọc (A) để định tính acid ascorbic.

A. Rửa cặn ở trên 3 lần, mỗi lần với 10 ml *nước*. Chuyển giấy lọc cùng cặn vào cốc có mỏ, thêm 10 ml *ethanol (TT)* nóng, khuấy kỹ, lọc (dịch lọc B). Lấy 3 ml dịch lọc B, thêm 5 giọt *acid hydrochloric (TT)* và khoảng 10 mg *kẽm bột (TT)*, màu của dung dịch chuyển dần sang đỏ.

B. Lấy 5 ml dịch lọc B, thêm 1 giọt *dung dịch sắt (III) clorid* 3 % (TT) xuất hiện màu nâu hơi lục.

C. Lấy 5 ml dịch lọc A, thêm 0,5 ml *dung dịch bạc nitrat* 2 % (TT), để yên sẽ xuất hiện tủa xám đen.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi triển khai: Ethanol - nước (120 : 20).

Dung dịch thử: Lấy 5 ml dịch lọc A, pha loãng thành 10 ml với *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid ascorbic đối chiếu 0,5 %.

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 15 cm, 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 tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, cân xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn.

Định lượng rutin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran (10 : 70 : 20).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định

mức 50 ml, thêm 35 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 15 min và thêm *methanol* (TT) đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,0 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: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ của rutin chuẩn.

Định lượng acid ascorbic

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg acid ascorbic, thêm 50 ml hỗn hợp gồm nước mới đun sôi để nguội và dung dịch acid acetic 1 M (TT) (10 : 1), lắc kỹ. Thêm 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và định lượng bằng dung dịch iod 0,1 N (CD) cho đến khi xuất hiện màu xanh lam bền vững ít nhất trong 30 s.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CD) tương đương với 8,806 mg $C_6H_8O_6$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng, tránh để tiếp xúc với kim loại.

Loại thuốc

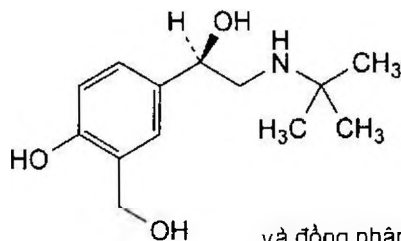
Bảo vệ thành mạch.

Hàm lượng thường dùng

Rutin 50 mg, acid ascorbic 50 mg.

SALBUTAMOL

Salbutamolum



và đồng phân đối quang

$C_{13}H_{21}NO_3$

P.t.l: 239,3

Salbutamol là (1RS)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol, phải chứa từ

98,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{21}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 155 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 salbutamol chuẩn.

B. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 1 % (TT). Phở hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải bước sóng từ 230 nm đến 350 nm phải cho cực đại hấp thụ ở 276 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 66 đến 75.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - nước - ethyl acetat - 2-propanol - methyl isobutyl ceton (3 : 18 : 35 : 45 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg salbutamol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun lên bản mỏng dung dịch 3-methylbenzothiazolin-2-on hydrazone hydrochlorid (TT) 0,1 % trong methanol (TT) 90 % (tt/tt), sau đó phun dung dịch kali fericyanid (TT) 2 % trong hỗn hợp amoniac đậm đặc - nước (1 : 3), sau đó phun dung dịch methylbenzothiazolon hydrazone hydrochlorid (TT) 0,1 % trong methanol (TT) 90 % (tt/tt). 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. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 50 ml dung dịch natri tetraborat (TT) 2 %, thêm 1 ml dung dịch 4-aminophenazon (TT) 3 %, 10 ml methylen clorid (TT) và 10 ml dung dịch kali fericyanid (TT) 2 %, lắc đều và để yên cho tách lớp. Lớp methylen clorid phải có màu đỏ cam.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong methanol (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 dung dịch màu mẫu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ $-0,10^\circ$ đến $+0,10^\circ$ (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: Acetonitril - dung dịch đệm pH 3,65 (22 : 78).

Dung dịch đệm pH 3,65: Dung dịch chứa 2,87 g/l natri heptansulfonat (TT) và 2,5 g/l kali dihydrophosphat (TT) được điều chỉnh đến pH 3,65 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,0 mg salbutamol chuẩn, 2 mg tạp chất B chuẩn của salbutamol, 3,0 mg tạp chất D chuẩn của salbutamol, 3,0 mg tạp chất F chuẩn của salbutamol và 3,0 mg tạp chất G chuẩn của salbutamol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan tạp chất I chuẩn của salbutamol có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): 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 20,0 ml bằng pha động.

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) với diện tích bề mặt riêng 335 m²/g và kích thước lỗ xốp 10 nm, carbon chiếm 11,7 %.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 25 lần thời gian lưu của salbutamol.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B, D, F và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất I.

Thời gian lưu tương đối so với salbutamol (thời gian lưu khoảng 2 min): Tạp chất B khoảng 1,3; tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất C khoảng 2,0; tạp chất D khoảng 2,7; tạp chất H khoảng 3,0; tạp chất E khoảng 3,1; tạp chất G khoảng 4,1; tạp chất F khoảng 6,2; tạp chất I khoảng 23,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của salbutamol và pic của tạp chất B ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

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

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

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

Tạp chất A, B, C, E, H, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic salbutamol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic salbutamol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

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) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanol.

Tạp chất B: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất C: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethanol.

Tạp chất D: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzaldehyd.

Tạp chất E: (1*RS*)-2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất F: 1,1'-[oxybis(methylene(4-hydroxy-1,3-phenylene))]bis[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol].

Tạp chất G: 2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất H: 4-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethyl]-2-methylphenol.

Tạp chất I: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất J

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 50,0 mg trong dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,1 % và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 310 nm không được lớn hơn 0,10.

Ghi chú:

Tạp chất J: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol (salbutamol).

Bor

Không được quá 50 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml dung dịch chứa natri carbonat khan (TT) 1,3 % và kali carbonat (TT) 1,7 % vào 50 mg chế phẩm. Bốc hơi trên cách thủy đến khô và sấy khô ở 120 °C. Nung cẩn thận đến khi vô cơ hóa hoàn toàn, để nguội và thêm 0,5 ml nước, 3,0 ml dung dịch curcumin (TT) 0,125 % trong acid acetic băng (TT) mới pha. Đun nóng nhẹ để hòa tan hoàn toàn, để nguội và thêm 3,0 ml hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm từ từ và khuấy đều 5 ml acid sulfuric (TT) vào 5 ml acid acetic băng (TT). Trộn đều và để yên 30 min, pha loãng thành 100,0 ml bằng ethanol 96 % (TT), lọc và dùng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,572 g acid boric (TT) trong 1000,0 ml nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này

thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 2,5 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml dung dịch chứa *natri carbonat khan (TT)* 1,3 % và *kali carbonat (TT)* 1,7 % và tiến hành tiếp tục như dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại khoảng 555 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch 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 30 ml *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 23,93 mg $C_{13}H_{21}NO_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

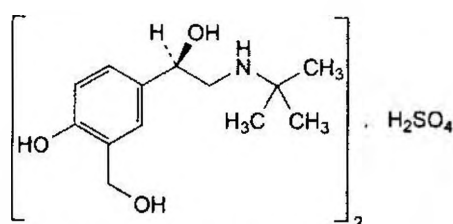
Kích thích β_2 giao cảm, thuốc giãn phế quản.

Chế phẩm

Thuốc hít, khí dung.

SALBUTAMOL SULFAT

Salbutamoli sulfas



và đồng phân đối quang

$(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$

P.t.l.: 576,7

Salbutamol sulfat là bis[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol] sulfat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Đễ tan trong nước, thực tế không tan hoặc rất khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, E

Nhóm II: A, C, D, E

A. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric 1 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 230 nm đến 350 nm, dung dịch phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 276 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại hấp thụ phải từ 55 đến 64.

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

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Amoniac - nước - ethyl acetat - 2-propanol - methyl isobutyl keton (3 : 18 : 35 : 45 : 50)

Dung dịch thử: Hòa tan 12 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 12 mg salbutamol sulfat chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 18 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun *dung dịch methylbenzothiazolon hydrazone hydrochlorid 0,1 %* trong methanol 90 %, tiếp theo là *dung dịch kali fericyanid 2 %* trong hỗn hợp gồm amoniac 18 M (TT) và nước (1 : 3), phun tiếp *dung dịch methylbenzothiazolon hydrazone hydrochlorid 0,1 %* trong methanol 90 %.

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, kích thước và màu sắc.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 50 ml *dung dịch dinatri tetraborat 2 %*. Thêm 1 ml *dung dịch aminopyrazolon 3 %*, 10 ml *methylen clorid (TT)* và 10 ml *dung dịch kali fericyanid 2 %*. Lắc mạnh và để cho tách lớp, màu đỏ cam xuất hiện trong lớp methylen clorid.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: 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.

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

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S.

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD)*,

dung dịch có màu vàng. Dung dịch chuyển sang màu đỏ khi thêm không quá 0,4 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (CĐ).

Tạp chất J

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 %, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng 310 nm không được lớn hơn 0,10.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 22 thể tích acetonitril (TT) và 78 thể tích dung dịch đệm phosphat pH 3,65 [dung dịch có chứa 0,287 % natri heptansulfonat và 0,25 % kali dihydrophosphat được điều chỉnh đến pH 3,65 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT)].

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,4 mg salbutamol sulfat chuẩn; 2,0 ml tạp chất B chuẩn; 3,0 mg tạp chất D chuẩn; 3,0 mg tạp chất F chuẩn và 3,0 mg tạp chất G chuẩn của salbutamol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan tạp chất I chuẩn của salbutamol trong 1 ống chuẩn bằng 1 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt hình cầu *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm) có diện tích bề mặt riêng 335 m²/g, kích thước lỗ xốp 10 nm và tỷ lệ carbon của mạch liên kết chiếm 11,7 %. Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy: 25 lần thời gian lưu của salbutamol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic salbutamol và pic tạp chất B không được nhỏ hơn 3,0.

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với salbutamol (thời gian lưu khoảng 1,9 min): tạp B là 1,3; tạp A là 1,7; tạp C là 2,0; tạp D là 2,7; tạp H là 3,0; tạp E là 3,1; tạp G là 4,1; tạp F là 6,2 và tạp I là 23,2.

Dùng dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp I.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tương ứng với các tạp D, tạp F và tạp G không được lớn hơn diện tích pic tương ứng của các tạp D, tạp F, tạp G trong dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Diện tích của mỗi pic tương ứng với tạp A, B, C, E, H, I không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic salbutamol trong dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng hàm lượng các tạp chất không được lớn hơn 1,0 %, bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic salbutamol trong dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanol.

Tạp chất B: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất C: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethanol.

Tạp chất D: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzaldehyd.

Tạp chất E: (1*RS*)-2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất F: 1,1'-[oxybis[methylene(4-hydroxy-1,3-phenylene)]]bis[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol].

Tạp chất G: 2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất H: 4-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethyl]-2-methylphenol.

Tạp chất I: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-(hydroxymethyl)-4-benzyloxyphenyl]ethanol.

Tạp chất J: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol (salbutamon).

Bor

Không được quá 50 phần triệu.

Dung dịch thử: Lấy 50 mg chế phẩm, thêm 5 ml dung dịch có chứa 1,3 % natri carbonat khan và 1,7 % kali carbonat. Làm bay hơi tới gần trên cách thủy và sấy khô ở 120 °C. Nung nhanh cẩn thận khi các chất hữu cơ bị phá hủy hoàn toàn, để nguội, thêm 0,5 ml nước và 3,0 ml dung dịch curcumin 0,125 % trong acid acetic băng (TT) mới pha. Đun nóng cẩn thận đến khi tan hoàn toàn, để nguội và thêm 3,0 ml hỗn hợp mới pha bằng cách thêm từ từ (vừa thêm vừa khuấy) 5 ml acid sulfuric (TT) vào 5 ml acid acetic băng (TT). Trộn đều rồi để yên 30 min. Pha loãng thành 100,0 ml với ethanol 96 % (TT), lọc và dùng dịch lọc làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,572 g acid boric (TT) trong 1000,0 ml nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với nước. Lấy 2,5 ml dung dịch, thêm 5 ml dung dịch có chứa 1,3 % natri carbonat khan và 1,7 % kali carbonat rồi tiến hành như đối với dung dịch thử, bắt đầu từ "Làm bay hơi tới gần trên cách thủy và sấy khô ở 120 °C..."

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại khoảng 555 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

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 5 ml acid formic khan (TT), thêm 35 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch

acid perchloric 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml dung dịch *acid perchloric 0,1 N (CD)* tương ứng với 57,67 mg $(C_{13}H_{21}NO_3)_2H_2SO_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích thụ thể β_2 giao cảm, giãn phế quản.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, thuốc hít, khí dung.

VIÊN NÉN SALBUTAMOL

Tabellae Salbutamoli

Là viên nén chứa salbutamol sulfat.

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 salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg salbutamol với 50 ml dung dịch natri tetraborat 2 %. Thêm 1 ml dung dịch aminopyrazolon 3 %, 10 ml dung dịch kali fericyanid 2 % và 10 ml cloroform (TT). Lắc đều và để phân lớp, lớp cloroform có màu đỏ cam.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 4.4).

Tiến hành như phần Tạp chất liên quan, chấm 2 μ l mỗi dung dịch sau:

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol, thêm 10 ml methanol 80 % (tt/tt), khuấy kỹ, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 12 mg salbutamol sulfat chuẩn trong 10 ml methanol 80 % (tt/tt).

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 màu sắc, kích thước và giá trị R_f .

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol với 10 ml nước, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 4.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - propan-2-ol - nước - amoniac 13,5 M (50 : 30 : 16 : 4)

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol với 1 ml nước trong 15 phút. Ly tâm gạn lấy phần dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch salbutamol sulfat chuẩn nồng độ 0,0060 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 20 μ l mỗi dung dịch lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng, đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi diethylamin (TT) trong vài phút. Lấy ra, phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfanilic diazo hóa (TT). Bất kỳ vết nào ngoài vết chính có trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được đậm hơn vết thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, bỏ qua vết màu hồng ở gần điểm xuất phát.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho một viên thuốc vào một bình định mức dung tích 25 ml, thêm khoảng 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn salbutamol sulfat trong pha động có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Định lượng

Viên có hàm lượng salbutamol 2 mg hoặc ít hơn: Lấy giá trị trung bình của kết quả 10 lần thử nghiệm trong xác định độ đồng đều hàm lượng.

Viên có hàm lượng trên 2 mg thì tiến hành như sau:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1 - methanol (85 : 15).

Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1: Hòa tan 11,04 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, chỉnh đến pH 3,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa salbutamol sulfat chuẩn trong pha động có nồng độ 96 μ g/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 40 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động đến định mức. Lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết, tính trên pic salbutamol sulfat, phải lớn hơn 3000.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{21}NO_3$ trong salbutamol sulfat chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ salbutamol sulfat sang salbutamol là 0,83.

Bảo quản

Đóng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

SẮT FUMARAT

Loại thuốc

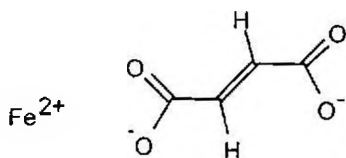
Thuốc kích thích thụ thể β_2 giao cảm, giãn phế quản.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg, 8 mg.

SẮT FUMARAT

Ferrosi fumaras



$C_4H_2FeO_4$

P.t.l: 169,9

Sắt fumarat là sắt (II) (E)-butendioat, phải chứa từ 93,0 % đến 101,0 % $C_4H_2FeO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn, màu da cam đỏ hay nâu đỏ. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid formic khan - methylen clorid - butanol - heptan (12 : 16 : 32 : 44).

Dung dịch thử: Thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích acid hydrochloric (TT) và nước vào 1,0 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy 15 min. Để nguội và lọc. Dùng dịch lọc để thử phép thử C. Rửa cân bằng 50 ml hỗn hợp dung dịch acid hydrochloric 2 M - nước (1 : 9). Sấy khô cân ở 100 °C đến 105 °C. Hòa tan 20 mg cân trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg acid fumaric chuẩn trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 10 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải giống vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu.

B. Trộn 0,5 g chế phẩm với 1 g resorcin (TT). Cho 0,5 g hỗn hợp trên vào chén nung, thêm 0,15 ml acid sulfuric (TT) và đun nóng nhẹ tạo thành khối dẻo màu đỏ thẫm. Cho cẩn thận khối dẻo trên vào 100 ml nước, màu vàng da cam xuất hiện và dung dịch không có huỳnh quang.

C. Dịch lọc ở phép thử A phải cho phản ứng của ion sắt (II) (Phụ lục 8.1).

Sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.4.14).

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM V

Đun nóng 0,15 g chế phẩm với 8 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 20 ml nước. Làm lạnh trong nước đá, lọc và pha loãng dịch lọc thành 30 ml bằng nước. Dùng 15 ml dung dịch thu được để thử.

Arsen

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Trộn 1,0 g chế phẩm với 15 ml nước và 15 ml acid sulfuric (TT). Làm nóng để kết tủa hoàn toàn acid fumaric. Để nguội và thêm 30 ml nước, lọc, rửa tủa bằng nước. Tập trung dịch lọc và nước rửa, thêm nước để được 100 ml. Lấy 20 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp A.

Ion sắt (III)

Không được quá 2,0 %.

Trong bình nón nút mài, hòa tan 3,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml acid hydrochloric (TT) và 100 ml nước bằng cách đun nhanh tới sôi. Để sôi 15 s. Làm nguội nhanh, thêm 3 g kali iodid (TT), đập bình và để chờ tối 15 min. Thêm 2 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD). Song song làm mẫu trắng. Hiệu số giữa thể tích dung dịch chuẩn độ tiêu thụ bởi mẫu thử và mẫu trắng là thể tích dung dịch chuẩn độ bị iod giải phóng bởi ion sắt (III) tiêu thụ.

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD) tương đương với 5,585 mg ion sắt (III).

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml acid hydrochloric không có chì (TT) và 80 ml nước, đun nóng nhẹ nếu cần. Để nguội, lọc và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Cadmi

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ dung dịch cadmi mẫu 0,1 % Cd (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric không có chì 10 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Crom

Không được quá 200 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ dung dịch crom mẫu 0,1 % Cr (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric không có chì 10 % (tt/tt). Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,9 nm, dùng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Chì

Không được quá 20 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 10 % (tt/tt)*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Thủy ngân

Không được quá 1 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch thủy ngân mẫu 10 phần triệu Hg (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 25 % (tt/tt)*.

Theo sự hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị, cho 5 ml dung dịch S hay 5 ml các dung dịch chuẩn vào bình phản ứng của bộ phận hóa hơi lạnh, thêm 10 ml nước và 1 ml *dung dịch thiếc (II) clorid (TT)*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 253,7 nm, dùng đèn cathod rỗng thủy ngân làm nguồn phát xạ.

Nickel

Không được quá 200 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch nickel mẫu 10 phần triệu Ni (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 10 % (tt/tt)*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232 nm, dùng đèn cathod rỗng nickel làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kẽm

Không được quá 500 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch pha loãng 10 lần của dung dịch S để thử.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 1 % (tt/tt)*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 7,5 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 25 ml nước, 0,1 ml *dung dịch feroin sulfat (TT)*. Chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu chuyển từ da cam sang lục lam nhạt.

1 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Phòng và điều trị thiếu máu thiếu sắt.

Chế phẩm

Viên nén, nang, viên phối hợp acid folic.

VIÊN NÉN SẮT FUMARAT VÀ ACID FOLIC

Tabellae Ferrosi fumaratis et Acidi folici

Là viên nén bao phim chứa sắt fumarat và acid folic.

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 sắt fumarat, $C_4H_2FeO_4$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Chú ý: Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Định tính

A. Trong phần Định lượng acid folic, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic acid folic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,8 g sắt fumarat, thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích *acid hydrocloric (TT)* và nước, đun trên cách thủy 15 min, để nguội và lọc. Giữ cặn cho phép thử C. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) (Phụ lục 8.1).

C. Rửa cặn thu được trong phép thử B bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,2 M (TT)*, mỗi lần với 5 ml, cho đến khi dịch lọc không còn màu vàng và sấy khô ở 105 °C. Lắc kỹ khoảng 0,1 g cặn thu được với 2 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)* và thêm 2 giọt đến 3 giọt *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)*. Màu nâu sẽ xuất hiện ngay lập tức.

Sắt (III)

Không được quá 5,0 % trong sắt fumarat.

Cân chính xác một lượng bột viên chứa khoảng 1,5 g sắt fumarat vào bình nón nút mài, thêm hỗn hợp gồm 100 ml nước và 10 ml *acid hydrocloric (TT)*, lắc kỹ và đun nhanh tới sôi. Để sôi 15 s, làm nguội nhanh, thêm 3 g kali iodid

(TT), đáy nắp, để yên trong chỗ tối 15 min và chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD), dùng dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện. Hiệu số giữa hai lần chuẩn độ không được quá 13,4 ml.

Độ đồng đều hàm lượng acid folic

Chế phẩm có hàm lượng acid folic ít hơn 2 mg phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 135 ml methanol (TT) và 800 ml dung dịch chứa natri perchlorat 0,938 % và kali dihydrophosphat 0,075 %, điều chỉnh pH đến 7,2 bằng dung dịch kali hydroxyd 0,1 M và pha loãng bằng nước thành 1000 ml, lắc đều.

Dung môi hòa tan: Hỗn hợp gồm 800 thể tích dung dịch dikali hydrophosphat 0,57 % và 135 thể tích methanol (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch acid folic chuẩn 0,0007 % trong dung môi hòa tan.

Dung dịch thử: Cho một viên thuốc vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml dung môi hòa tan, lắc siêu âm 5 phút, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm dung môi hòa tan đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với dung môi hòa tan để được dung dịch có nồng độ acid folic tương đương với nồng độ của dung dịch chuẩn.

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 277 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic acid folic trên sắc ký đồ thu được giữa 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 acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và dựa vào hàm lượng $C_{19}H_{19}N_7O_6$ của acid folic chuẩn.

Định lượng

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

Định lượng sắt fumarat

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g sắt fumarat, thêm 7,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) vừa đun nóng nhẹ vừa lắc để phân tán và hòa tan.

Để nguội, thêm 25 ml nước và chuẩn độ ngay lập tức bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CD), dùng dung dịch ferroin sulfat (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CD) tương đương với 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$.

Định lượng acid folic

Đối với chế phẩm có hàm lượng acid folic ít hơn 2 mg, lấy giá trị trung bình của 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng acid folic.

Đối với chế phẩm có hàm lượng acid folic bằng 2 mg hoặc lớn hơn, tiến hành định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). **Pha động, dung môi hòa tan, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành:** Như mô tả trong mục Độ đồng đều hàm lượng acid folic.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 0,35 mg acid folic vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml dung môi hòa tan, lắc siêu âm 5 min, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm dung môi hòa tan đến định mức, lắc đều và lọc.

Tính hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{19}N_7O_6$ của acid folic chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị thiếu máu.

Hàm lượng thường dùng

200 mg sắt fumarat, 1 mg acid folic.

SẮT OXYD

Ferrii oxydum

Fe_2O_3

P.t.l: 159,7.

Sắt oxyd phải chứa từ 97,0 % đến 100,5 % Fe_2O_3 , tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất

Bột có thể có màu đỏ, vàng, đen hay gam màu khác do trộn lẫn ba màu cơ bản trên. Không tan trong nước và dung môi hữu cơ, tan trong acid hydrocloric đậm đặc khi đun nóng.

Định tính

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml acid hydrocloric (TT) và pha loãng thành 200 ml bằng nước. Dung dịch thu được cho phản ứng của ion sắt (III) (Phụ lục 8.1).

Chất tan trong nước

Không được quá 1,0 %.

Cân 2,0 g chế phẩm, thêm 100 ml nước và để trên cách thủy sôi 2 h. Lọc và rửa phễu lọc bằng nước. Bốc hơi dịch lọc và nước rửa đến khô. Sấy cần ở 105 °C trong 1 h. Cân thu được không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid

Không được quá 0,1 %.

Cân 2,0 g chế phẩm, thêm 25 ml acid hydrocloric (TT) và đun sôi 20 min. Thêm 100 ml nước nóng và lọc qua phễu

xốp đã cân bì trước, rửa phễu bằng nước nóng cho đến khi nước rửa không còn cho phản ứng của ion clorid. Sấy phễu ở 105 °C trong 1 h. Cân thu được không được quá 2 mg.

Chất màu hữu cơ và phẩm màu đỏ

Lấy 3 cốc có mỏ, cân vào mỗi cốc 1,0 g chế phẩm. Cho riêng biệt vào mỗi cốc 25 ml *cloronaphthalen* (TT), 25 ml *ethanol* 96 % (TT), 25 ml *cloroform* (TT). Đun hai cốc chứa *ethanol* 96 % và *cloroform* đến sôi. Đun nóng cốc còn lại trên cách thủy sôi 15 min, thỉnh thoảng lắc. Lọc các hỗn hợp qua giấy lọc chịu được dung môi. Nếu dịch lọc không trong thì ly tâm 15 min. Ghi phổ (Phụ lục 4.1) của các dịch lọc trong khoảng bước sóng từ 350 nm đến 750 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là các dung môi tương ứng. Trong toàn phổ không được có pic nào có mật độ quang lớn hơn +0,001.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong vài ml *acid hydrochloric* (TT) bằng cách đun nóng rồi pha loãng thành 15,0 ml bằng *acid hydrochloric* (TT). Lấy 10,0 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp A.

Chì

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Cân 2,5 g chế phẩm, thêm 35 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 N (TT) và lắc 1 h. Lọc, tập trung dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 N (TT) đến vạch, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5,0 ml dung dịch chì mẫu 1000 phần triệu Pb (TT) vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml dung dịch *acid hydrochloric* 1 N (TT) và nước đến vạch, lắc đều. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml dung dịch *acid hydrochloric* 1 N (TT) và nước đến vạch, lắc đều. Dung dịch này có nồng độ chì 0,5 µg/ml.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch trên ở bước sóng 217,0 nm, sử dụng đèn chì cathod rỗng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Độ hấp thụ đo được của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ đo được của dung dịch đối chiếu.

Thủy ngân

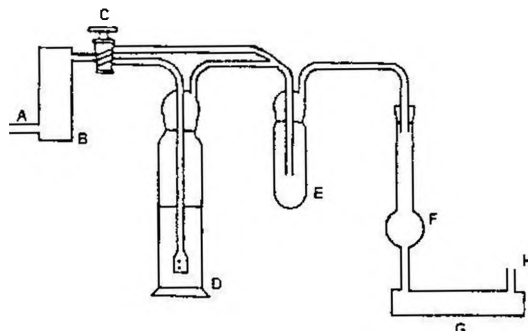
Không được quá 3 phần triệu.

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

Phương pháp

Thiết bị phát hiện thủy ngân: Dùng một máy quang phổ hấp thụ nguyên tử thích hợp có khả năng đo bức xạ do hơi thủy ngân hấp thụ tại vạch cực đại 253,6 nm của thủy ngân (Ghi chú: Tráng tất cả dụng cụ thủy tinh sử dụng bằng dung dịch *acid nitric* 10 %, sau đó tráng kỹ lại bằng nước trước khi sử dụng).

Thiết bị tạo hơi thủy ngân: Thiết bị gồm một lưu lượng kế điều chỉnh tốc độ dòng, có khả năng điều chỉnh tốc độ dòng từ 500 ml/min đến 1000 ml/min, nối qua một van ba chiều có khóa bằng teflon vào một bình tạo hơi thủy ngân (bình sục khí 250 ml), qua một bể, một ống làm khô chứa *magnesi perclorat*, một công đo dài 10 cm, đường kính 25 mm, công được nối với đường thải khí đưa vào hút. Các phần nối được làm bằng thủy tinh hoặc polyvinyl clorid



Hình 1: Thiết bị tạo hơi thủy ngân

A: Không khí hoặc khí nitrogen

B: Lưu lượng kế

C: Van ba chiều

D: Bình tạo hơi thủy ngân

E: Bể thủy ngân

F: Ống làm khô chứa $Mg(ClO_4)_2$

G: Công thạch anh, dài 10 cm

H: Đường dẫn khí thải

Thuốc thử:

Dung dịch kali permanganat 5%: Hòa tan 5 g *kali permanganat* (TT) trong 100 ml nước.

Dung dịch hydroxylamin hydroclorid: Hòa tan 10 g *hydroxylamin hydroclorid* (TT) trong 100 ml nước.

Dung dịch thiếc (II) clorid: Hòa tan 10 g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ trong 20 ml *acid hydrochloric* (TT), thêm 80 ml nước. Chuẩn bị dung dịch này hàng tuần.

Dung dịch chuẩn gốc thủy ngân 1000 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc thủy ngân 1000 g/ml bằng nước để được dung dịch chuẩn có nồng độ thủy ngân 1 µg/ml. Hút chính xác 2,0 ml dung dịch chuẩn thủy ngân vào bình nón 100 ml, thêm 35 ml nước, 3 ml *acid sulfuric* (TT) và 1 ml dung dịch *kali permanganat* 5 %. Đậy bình bằng mặt kính đồng hồ, đun sôi vài giây, để nguội.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,67 g chế phẩm vào bình nón, thêm 35 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,5 M (TT), đun sôi. Để nguội, thêm 2 giọt dung dịch *phenolphthalein* (TT) và, nếu cần, trung hòa dung dịch bằng cách thêm từ từ, vừa thêm vừa khuấy, dung dịch *natri hydroxyd* 1 M (TT) hoặc dung dịch *acid sulfuric* 1 N (TT). Thêm 3 ml *acid sulfuric* (TT) và 1 ml dung dịch *kali permanganat* 5 %. Đậy bình bằng mặt kính đồng hồ, đun sôi vài giây, để nguội.

Tiến hành:

Chuẩn bị thiết bị tạo hơi thủy ngân như sơ đồ, bình tạo hơi thủy ngân và bể được để trống, van ba chiều được để ở vị trí bypass (không khí đi qua bình tạo hơi thủy ngân). Nồi thiết bị tạo hơi thủy ngân với công đo, điều chỉnh dòng không khí hay nitơ sao cho trong quá trình đo tiếp theo thu được độ hấp thụ cao nhất và lặp lại mà không gây tạo bọt quá nhiều với dung dịch thử. Đợi đến khi thu được đường nền phẳng ở bước sóng 253,6 nm theo hướng dẫn sử dụng thiết bị quang phổ hấp thụ nguyên tử.

Xử lý dung dịch chuẩn và dung dịch thử tương tự nhau như sau: Thêm từng giọt dung dịch hydroxylamin hydroclorid vào để loại kali permanganat dư cho tới khi dung dịch thu được trở thành không màu. Lập tức chuyển toàn bộ dung dịch vào bình tạo hơi thủy ngân, tráng bình chứa bằng nước, chuyển vào bình tạo hơi thủy ngân bằng nước đến 100 ml. Thêm 2 ml *dung dịch thiếc (II) clorid*, lập tức nối bình tạo hơi thủy ngân vào thiết bị tạo hơi thủy ngân. Xoay van ba chiều từ vị trí bypass sang vị trí hóa hơi, tiếp tục quá trình hóa hơi cho tới khi độ hấp thụ tăng đến đỉnh rồi trở lại đường nền. Sau mỗi lần đo tháo bình tạo hơi khỏi thiết bị, rửa sạch bằng nước. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được cao hơn độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 1,500 g chế phẩm, thêm 25 ml *acid hydrocloric (TT)* và đun nóng trên cách thủy tới khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 10 ml *dung dịch hydrogen peroxyl 10 tt (TT)* và bốc hơi trên cách thủy tới gần cạn để đuổi hết hydrogen peroxyl. Thêm 5 ml *acid hydrocloric (TT)* và đun nóng để hòa tan cặn, thêm 25 ml nước, lọc vào bình định mức 250 ml, rửa phễu bằng nước và thêm nước tới vạch. Lấy 50 ml dung dịch thu được vào bình nón nút mài, thêm 3 g *kali iodid (TT)* và 5 ml *acid hydrocloric (TT)*, đậy nắp bình, để yên 15 min. Thêm 50 ml nước và chuẩn độ lượng iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD)*, dùng *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD)* tương đương với 7,985 mg Fe_2O_3 .

Đề tính hàm lượng Fe_2O_3 theo chế phẩm đã nung, nung 2,0 g chế phẩm ở nhiệt độ $800^\circ\text{C} \pm 25^\circ\text{C}$ đến khối lượng không đổi.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Tá dược.

SẮT (II) SULFAT**Ferrosi sulfas**

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

P.t.l: 278,0

Sắt (II) sulfat phải chứa từ 98,0 % đến 105,0 % $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Tính chất

Bột kết tinh màu xanh lục nhạt hay tinh thể xanh lục lam, lén hoa trong không khí và bị oxy hóa trong không khí ẩm thành màu nâu.

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

Định tính

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

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

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

pH

Từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và thêm 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* rồi tiến hành thử. Chuẩn bị mẫu đối chiếu gồm 8 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* và 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 2 ml nước. Dùng 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)* trong phép thử này.

Crom

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chỉ (TT) 5 % (tt/tt)*.

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 357,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của crom làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Đồng

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch đồng mẫu 100 phần triệu Cu (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt)*.

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 324,7 nm, dùng đèn cathod rỗng của đồng làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Ion sắt (III)

Không được quá 0,3 %.

Trong bình nón nút mài, hòa tan 5,00 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrochloric* (TT) và 100 ml nước không có carbon dioxyl (TT). Thêm 3 g kali iodid (TT), đậy nắp bình và để chỗ tối 5 min. Chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là 0,5 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào cuối chuẩn độ. Song song làm mẫu trắng. Lượng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) tiêu thụ không được quá 2,7 ml.

Mangan

Không được quá 0,1 %.

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

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 20,0 ml bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch mangan mẫu 1000 phần triệu Mn (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 279,5 nm, dùng đèn cathod rỗng của mangan làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Niken

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch niken mẫu 10 phần triệu Ni (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232,0 nm, dùng đèn cathod rỗng của niken làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kẽm

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của kẽm làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Định lượng

Hòa tan 2,5 g natri hydrocarbonat (TT) trong hỗn hợp gồm 150 ml nước và 10 ml acid sulfuric (TT). Khi hết sủi bọt, thêm 0,500 g chế phẩm vào hỗn hợp và lắc nhẹ để hòa tan. Thêm 0,1 ml ferroin (TT) và chuẩn độ ngay bằng dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ) đến khi màu đỏ biến mất.

1 ml dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ) tương đương với 27,80 mg $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Phòng và điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

Chế phẩm

Viên bao.

SẮT (II) SULFAT KHÔ

Ferrosi sulfas siccum

FeSO_4

P.t.l: 151,9

Sắt (II) sulfat khô là sắt (II) sulfat đã bị loại một phần nước kết tinh do sấy, phải chứa từ 86,0 % đến 90,0 % FeSO_4 .

Tính chất

Bột trắng hơi xám.

Hòa tan chậm trong nước, rất tan trong nước sôi, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Bị oxy hóa trong không khí ẩm thành màu nâu.

Định tính

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

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

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

pH

Từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Clorid

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 2,5 g trong nước, thêm 0,5 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Pha loãng 3,3 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng nước và thêm 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) rồi tiến hành thử. Chuẩn bị mẫu đối chiếu gồm 10 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT) và 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT). Dùng 0,15 ml dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT) trong phép thử này.

Crom

Không được quá 100 phần triệu.

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

Dung dịch S: Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

VIÊN NÉN SẮT (II) SULFAT

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 357,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của crom làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Đồng

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch đồng mẫu 100 phần triệu Cu (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 324,7 nm, dùng đèn cathod rỗng của đồng làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Ion sắt (III)

Không được quá 0,5 %.

Trong bình nón nút mài, hòa tan 5,00 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml acid hydrocloric (TT) và 100 ml nước không có carbon dioxyd (TT). Thêm 3 g kali iodid (TT), đậy nắp bình và để chỗ tối 5 min. Chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là 0,5 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào cuối chuẩn độ. Song song làm mẫu trắng. Lượng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) tiêu thụ không được quá 4,5 ml.

Mangan

Không được quá 0,1 %.

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

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 20,0 ml bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch mangan mẫu 1000 phần triệu Mn (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 279,5 nm, dùng đèn cathod rỗng của mangan làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Niken

Không được quá 100 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch niken mẫu 10 phần triệu Ni (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232,0 nm, dùng đèn cathod rỗng của niken làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kẽm

Không được quá 100 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT) bằng dung dịch acid nitric không có chỉ 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của kẽm làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Định lượng

Hòa tan 2,5 g natri hydrocarbonat (TT) trong hỗn hợp gồm 150 ml nước và 10 ml acid sulfuric (TT). Khi hết sủi bọt, thêm 0,140 g chế phẩm vào hỗn hợp và lắc nhẹ để hòa tan. Thêm 0,1 ml ferroin (TT) và chuẩn độ ngay bằng dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ) đến khi màu đỏ biến mất. 1 ml dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ) tương đương với 15,19 mg FeSO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Phòng và điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

Chế phẩm

Viên bao.

VIÊN NÉN SẮT (II) SULFAT

Tabellae Ferrosi sulfatis

Là viên nén bao đường chứa sắt (II) sulfat.

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 sắt (II) sulfat, FeSO₄·7H₂O, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương đương khoảng 0,25 g sắt (II) sulfat, thêm 20 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT), lắc kỹ, lọc. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) và sulfat (Phụ lục 8.1).

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).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Xác định lượng sắt (II) sulfat, FeSO₄·7H₂O, bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4), đo ở bước sóng 248,3 nm.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sắt chuẩn pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) đến nồng độ thích hợp.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến nồng độ thích hợp.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng sắt (II) sulfat, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

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

Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 0,5 g sắt (II) sulfat cho vào bình nón 250 ml, thêm 25 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 50 ml nước mới đun sôi để nguội, lắc kỹ để hòa tan. Chuẩn độ ngay bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* với *dung dịch ferroin sulfat (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 27,80 mg $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

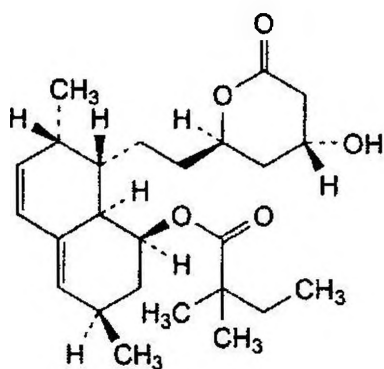
Bổ sung sắt, điều trị thiếu máu.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

SIMVASTATIN

Simvastatinum



$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$

Pt.1: 418,6

Simvastatin là (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, rất tan trong methylen chlorid, dễ tan trong ethanol 96 %.

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 simvastatin chuẩn.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +285° đến +300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *acetonitril (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). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi sử dụng.

Dung môi pha mẫu: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,14 % được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric - acetonitril (40 : 60)*. Lọc.

Pha động A: *Acetonitril - dung dịch acid phosphoric (TT) 0,1 % (tt/tt) (50 : 50)*.

Pha động B: *Dung dịch acid phosphoric (TT) 0,1 % trong acetonitril (tt/tt)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 75,0 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 1,0 mg simvastatin chuẩn và 1,0 mg lovastatin chuẩn (tạp chất E) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 75,0 mg simvastatin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg simvastatin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F và G) trong 5,0 ml dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (33 mm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μm)*.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 3,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 4,5	100	0
4,5 - 4,6	100 → 95	0 → 5
4,6 - 8,0	95 → 25	5 → 75
8,0 - 11,5	25	75

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo simvastatin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D, E + F và G.

Thời gian lưu tương đối so với pic simvastatin (thời gian lưu khoảng 2,6 min) của pic tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất E + F khoảng 0,6; tạp chất G khoảng 0,8; tạp chất B và C khoảng 2,4; tạp chất D khoảng 3,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic simvastatin ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

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

Tổng tạp chất B và C: Tổng diện tích pic của tạp chất B và tạp chất C không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

Tạp chất A, D, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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

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

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích không lớn 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: Acid (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (tenivastatin).

Tạp chất B: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-(acetyloxy)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất C: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất D: (2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]ethyl]-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl(3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat.

Tạp chất E: Lovastatin.

Tạp chất F: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2*R*)-2-methylbutanoat (epilovastatin).

Tạp chất G: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbut-3-enoat.

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. Lấy 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; chân không; 60 °C; 3h).

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). Tiến hành với các điều kiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm simvastatin, C₂₅H₃₈O₅, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng C₂₅H₃₈O₅ trong simvastatin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu không sử dụng chất chống oxy hóa, bảo quản trong khí nitrogen và trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất ức chế HMG CoA reductase; thuốc điều hòa lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN SIMVASTATIN

Tabellae Simvastatini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa simvastatin.

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 simvastatin, C₂₅H₃₈O₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 7,0.

Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 30 g natri laurylsulfat (TT) và 9,36 g natri dihydrophosphat (TT) trong 6000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng simvastatin chuẩn hòa tan trong môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ simvastatin trong dung dịch thử.

Định lượng được chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký tương tự phần Định lượng và thể tích tiêm 20 µl.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{25}H_{38}O_5$ trong simvastatin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Xác định hàm lượng simvastatin trong mỗi viên bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với hỗn hợp dung môi, pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký, cách tiến hành tương tự phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho một viên vào bình định mức dung tích 50, 100, 200 ml, ... (tương ứng với viên có hàm lượng 5 mg, 10 mg, 20 mg, ...), thêm hỗn hợp dung môi để hòa tan và pha loãng tới vạch bằng cùng hỗn hợp dung môi, trộn đều và lọc. Dung dịch lọc làm dung dịch thử hoặc pha loãng bằng hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ simvastatin khoảng 0,1 mg/ml.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (65 : 35). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch đệm: Hòa tan 4,4 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid phosphoric (TT) hoặc bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml, lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Thêm 3,0 ml acid acetic băng (TT) vào 900 ml nước đựng trong cốc dung tích 1 L, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), trộn đều. Chuyển vào bình định mức, thêm nước vừa đủ 1000 ml. Trộn 20 thể tích dung dịch thu được với 80 thể tích acetonitril (TT). Lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan simvastatin chuẩn trong hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 mg/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 20 mg simvastatin cho vào bình định mức 200 ml, thêm 120 ml dung hỗn hợp dung môi, lắc, siêu âm trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số dung lượng k' không nhỏ hơn 3,0. Hiệu lực cột không nhỏ hơn 4500 đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng của pic simvastatin nhỏ hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của pic simvastatin không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{38}O_5$ trong simvastatin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi nơi khô mát hoặc nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

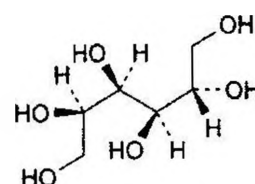
Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.

SORBITOL

Sorbitolum



$C_6H_{14}O_6$

Pt.I: 182,2

Sorbitol là D-glucitol (D-sorbitol), phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_6H_{14}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình.

Rất 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.

Nhóm II: B, C, D.

A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự như thời gian lưu và kích thước của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml anhydrid acetic (TT) và 0,5 ml pyridin (TT) bằng cách làm

nóng, để yên 10 min. Đổ hỗn hợp trên vào 25 ml nước, để yên trong nước đá 2 h và lọc. Lấy tủa, kết tinh lại trong một lượng nhỏ ethanol 96 % (TT) và sấy khô trong chân không, điểm chảy của tủa thu được phải từ 98 °C đến 104 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

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

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

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun dung dịch acid 4 - aminobenzoic (TT). Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun dung dịch natri periodat 0,2 %. Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết tách rõ ràng riêng biệt.

D. Góc quay cực riêng từ +4,0° đến +7,0° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 5,00 g chế phẩm và 6,4 g dinatri tetraborat (TT) trong 40 ml nước, để yên 1 h, thỉnh thoảng lắc, và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước. Lọc nếu cần.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

Độ dẫn điện

Không được quá 20 μ S·cm⁻¹ (Phụ lục 6.10).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ dẫn điện của dung dịch thu được, vừa đo vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Đường khử

Không được quá 0,2 % tính theo glucose.

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 6 ml nước bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội, thêm 20 ml dung dịch đồng - citrat (TT) và vài viên bi thủy tinh. Đun nóng sao cho sau 4 min thì sôi và đun sôi tiếp 3 min. Làm nguội nhanh và thêm 100 ml dung dịch acid acetic băng 2,4 % (tt/tt), 20,0 ml

dung dịch iod 0,05 N (CD). Vừa lắc vừa thêm 25 ml hỗn hợp acid hydrocloric - nước (6 : 94). Khi tủa tan hết, chuẩn độ iod thừa bằng dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CD) dùng 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị, cho vào cuối phép chuẩn độ. Thể tích dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CD) tiêu thụ không được ít hơn 12,8 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã loại khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 20 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

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

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

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng nước.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (0,3 m × 7,8 mm) được nhồi nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci) (TT) (9 μ m).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Detector khúc xạ kế được giữ ở nhiệt độ không đổi.

Thể tích tiêm: 20 μ l

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

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

Thời gian lưu tương đối so với sorbitol (thời gian lưu khoảng 27 min): Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 1,1.

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

Giới hạn:

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3 %).

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) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: D-mannitol.

Tạp chất B: D-iditol.

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

Chỉ

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

Nickel

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.10).
Hòa tan chế phẩm trong 150,0 ml hỗn hợp dung môi quy định.

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm:
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^2 CFU/g.
Nếu chế phẩm không dùng để sản xuất thuốc tiêm:
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Không được có *Escherichia coli* và *Salmonella*.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 4 EU/g đối với thuốc tiêm có nồng độ sorbitol thấp hơn 100 g/l và không được quá 2,5 EU/g đối với thuốc tiêm có nồng độ sorbitol bằng hoặc cao hơn 100 g/l (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp khác thích hợp để loại nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm của D-sorbitol trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong sorbitol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Nhãn

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

Loại thuốc

Dùng trong các dịch truyền dinh dưỡng.
Nhuận trắng.

THUỐC BỘT SORBITOL

Pulveres Sorbitoli

Là thuốc bột chứa sorbitol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sorbitol, $C_6H_{14}O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột trắng, vị ngọt.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg sorbitol chuẩn trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và phun dung dịch *acid 4-amino-benzoic* (TT). Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun dung dịch *natri periodat* 0,2 %, để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 7 g sorbitol trong 10 ml nước. Lấy 1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch *sắt (II) sulfat* 8 % (TT) và 1 ml dung dịch *natri hydroxyd* 20 % (TT), dung dịch xuất hiện màu xanh lam chuyển dần sang xanh lục nhưng không được có tủa đục.

C. Lấy 3 ml dung dịch *pyrocatechol* 10 % mới pha, làm lạnh trong nước đá, thêm 6 ml *acid sulfuric* (TT). Thêm vào 3 ml hỗn hợp trên 0,3 ml dung dịch chế phẩm có nồng độ sorbitol khoảng 10 % trong nước không có carbon dioxyl (TT), đun nóng nhẹ 30 s, có màu hồng xuất hiện.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6)
(0,5 g, sấy chân không ở 80 °C, phosphor pentoxyl, 3 h).

Định lượng

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,4 g sorbitol vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức. Lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch trên vào bình nón 250 ml, thêm 20 ml dung dịch *natri periodat* 2,14 % (TT) và 2 ml dung dịch *acid sulfuric* 1 M (TT), đun nóng trên cách thủy đúng 15 min. Để nguội, thêm 3 g *natri hydrocarbonat* (TT) bằng cách thêm từng lượng nhỏ, thêm chính xác 25,0 ml dung dịch *natri arsenit* 0,1 M (CĐ), lắc đều và thêm 5 ml dung dịch *kali iodid* 20 % (TT), để yên 15 min. Chuẩn độ bằng dung dịch *iod* 0,1 N (CĐ) đến màu vàng.

Tiến hành song song với mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml dung dịch *iod* 0,1 N (CĐ) tương đương với 1,822 mg $C_6H_{14}O_6$.

Bảo quản

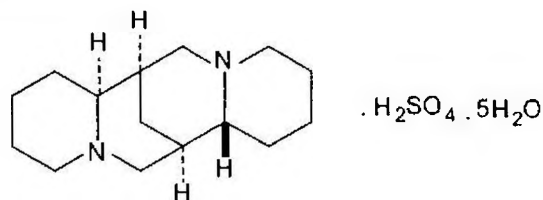
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Hàm lượng thường dùng

5 g.

SPARTEIN SULFAT***Sparteini sulfas*** $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 422,4

Sparteín sulfat là muối sulfat của dodecahydro-methano-7,14 2*H*,6*H*-dipyrido[1,2-*a*:1',2'-*e*][diazocin-1,5]-(7*S*,7*aR*,14*S*,14*aS*), phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: C, D, E.

Nhóm II: A, B, E.

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

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

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

D. Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml nước. Thêm 1 ml dung dịch thủy ngân (II) clorid 5 % (TT) vào 5 ml dung dịch trên, không tạo thành tủa. Thêm từng giọt, vừa thêm vừa lắc mạnh 0,5 ml acid hydrocloric (TT), tủa xuất hiện. Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 N (TT) vào phần dung dịch còn lại, tạo thành một lớp đục như sữa, đun nóng nhẹ trong cách thủy sẽ tụ lại thành từng giọt dầu nhỏ trên bề mặt.

E. Chế phẩm cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

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) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

pH

pH của dung dịch S phải từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -26° đến -30°, 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 lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan (5 : 25 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g spartein sulfat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong vòng 5 min, sau đó để bản mỏng nguội. Phun lên bản mỏng dung dịch kali iodobismuthat (TT) tới khi xuất hiện các vết. Trên sắc ký đồ thu được với dung dịch thử không được có bất cứ vết phụ nào ngoài vết chính có màu đậm hơn vết chính của sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (2) và chỉ cho phép một vết có thể đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (3).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 19,5 % đến 22,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g: 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng cân thu được trong phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 30 ml acid acetic khan (TT). Thêm 1 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 33,24 mg $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Trợ tim.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM SPARTEIN SULFAT***Injectio Sparteini sulfatis***

Là dung dịch vô khuẩn của spartein sulfat 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 của spartein sulfat, $C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan* (5 : 25 : 70)

Dung dịch thử: Làm bay hơi một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 0,1 g spartein sulfat, hòa tan cần trong *methanol* (TT) vừa đủ 5 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 g spartein sulfat chuẩn trong *methanol* (TT) vừa đủ 5 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Để nguội và phun dung dịch *kali iodobismuthat* (TT) tới khi xuất hiện các vết. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử phải tương đương với vết chính của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. Làm bay hơi một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 1 g spartein sulfat, hòa tan cần trong 10 ml nước. Thêm 1 ml dung dịch thủy ngân (II) clorid (TT) vào 5 ml dung dịch trên, không tạo thành tủa. Thêm từng giọt vừa thêm vừa lắc mạnh 0,5 ml acid hydrocloric (TT), tủa xuất hiện. Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) vào phần dung dịch còn lại, tạo thành một lớp đục như sữa, đun nóng nhẹ trong cách thủy sẽ tụ lại thành từng giọt dầu nhỏ trên bề mặt.

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

pH

3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,5 g spartein sulfat cho vào một bình gạn, thêm 8 ml amoniac (TT). Chiết 4 lần bằng ether (TT), mỗi lần 20 ml. Lọc dịch chiết ether qua một phễu có miếng bông nhỏ, trên có khoảng 2 g natri sulfat khan (TT). Rửa phễu bằng 10 ml ether (TT). Tập trung dịch chiết và dịch rửa, làm bốc hơi ether trên cách thủy đến khi còn khoảng 10 ml thì làm khô bằng một luồng không khí. Hòa cần với 20 ml ethanol 90 %. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ), dùng dung dịch đỏ methyl (TT) làm chỉ thị. Song song làm một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 0,04224 g $C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

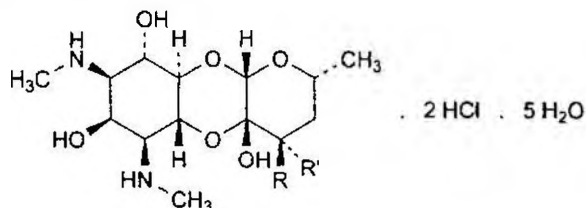
Trợ tim.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch tiêm 5 %.

SPECTINOMYCIN HYDROCHLORID

Spectinomycini hydrochloridum



$C_{14}H_{24}N_2O_7 \cdot 2HCl \cdot 5H_2O$

P.t.l: 495,35

Spectinomycin hydroclorid là (2*R*,4*aR*,5*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9*aR*,10*aS*)4*a*,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methyl-amino)-decahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxin-4-on dihydroclorid pentahydrat (spectinomycin dihydroclorid pentahydrat). Chế phẩm phải chứa ít nhất 603 μ g spectinomycin ($C_{14}H_{24}N_2O_7$) trong 1 mg.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, ít hút ẩm. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của spectinomycin hydroclorid chuẩn (không sấy mẫu trước khi đo).

pH

Từ 3,8 đến 5,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng chế phẩm nồng độ 10 mg/ml để đo.

Nước

Từ 16,0 % đến 20,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm. Cần sau khi đốt cháy được làm ẩm bằng 2 ml acid nitric (TT) và 5 giọt acid sulfuric (TT).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,09 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà trong quy trình không có giai đoạn tiến hành loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Thử vô khuẩn

Tiến hành thử theo phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.7). Nếu trên nhãn ghi vô khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan triphenylantimony trong dimethylformamid (TT) để được dung dịch có nồng độ 2 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg spectinomycin hydroclorid chuẩn vào bình nón 25 ml có nắp. Thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và 1,0 ml hexamethyldisilazan (TT), để trong 1 h và thỉnh thoảng lắc.

Dung dịch thử: Tiến hành như dung dịch chuẩn, thay spectinomycin hydroclorid chuẩn bằng chế phẩm.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh kích thước (60 cm × 3 mm) được nhồi diatomit đã được silan hóa dùng cho sắc ký được tẩm 5 % poly[methyl(95)phenyl(5)]siloxan.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 45 ml/min.

Nhiệt độ: Cột 190 °C, detector 220 °C, buồng tiêm 215 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa các pic chính ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ pic đáp ứng (R_s) từ 6 lần tiêm lặp lại của dung dịch chuẩn không được lớn hơn 3,5 %.

Tính tỷ lệ đáp ứng của pic spectinomycin và pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (R_u) và tỷ lệ này trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (R_s).

Tính hàm lượng $C_{14}H_{24}N_2O_7$ (µg) trong chế phẩm theo công thức sau:

$$P(W_s)(R_u/R_s)$$

Trong đó:

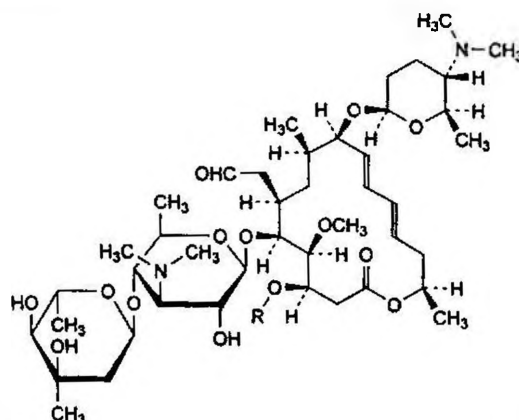
P là hàm lượng của spectinomycin hydroclorid chuẩn (µg/mg); W_s là khối lượng của spectinomycin hydroclorid chuẩn đã dùng trong dung dịch chuẩn (mg).

Bảo quản

Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín và vô khuẩn.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

SPIRAMYCIN**Spiramicinum**

Thành phần	R	Công thức phân tử	Phân tử lượng
Spiramycin I	H	$C_{43}H_{74}N_2O_{14}$	843,1
Spiramycin II	COCH ₃	$C_{45}H_{76}N_2O_{15}$	885,1
Spiramycin III	CO-CH ₂ -CH ₃	$C_{46}H_{78}N_2O_{15}$	899,1

Spiramycin là một kháng sinh nhóm macrolid được tạo ra khi nuôi cấy các chủng vi khuẩn *Streptomyces ambofaciens* hoặc thu được bằng các phương pháp khác. Thành phần chính là (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribohexopyranosyl)-3-(dimethylamino)- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-7-(2-oxoethyl)-10-[[2,3,4,6-tetradeoxy-4-(dimethylamino)-*D*-erythro-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadeca-11,13-dien-2-on (spiramycin I, p.t.l: 843). Ngoài ra còn có spiramycin II (4-*O*-acetylsiramycin I) và spiramycin III (4-*O*-propanoylsiramycin I). Hoạt lực không ít hơn 4100 IU trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi ngà vàng, hút ẩm nhẹ. Khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol 96 % và trong methanol.

Định tính

A. Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 350 nm có một cực đại ở 232 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại này là khoảng 340.

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

Bản mỏng: Silica gel G (TT).

Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh đến pH 9,6 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % - ethyl acetat (4 : 8 : 9). Trộn đều, để yên cho tách lớp và sử dụng lớp trên.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg spiramycin chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 40 mg erythromycin A chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để bay hơi hết dung môi ngoài không khí. Phun dung dịch *anisaldehyd* trong *ethanol* (TT) và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Nếu trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử xuất hiện một hoặc hai vết khác có giá trị R_f hơi cao hơn giá trị R_f của vết chính, những vết này phải tương ứng về vị trí và màu sắc với các vết phụ trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và khác biệt với các vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch *acid sulfuric* 0,05 M (TT) và thêm 25 ml nước. Điều chỉnh dung dịch đến pH 8 bằng dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 M (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Thêm vào 5 ml dung dịch thu được 2 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích nước và 2 thể tích *acid sulfuric* (TT), màu nâu xuất hiện.

pH

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 100 ml với nước không có carbon dioxide (TT). pH của dung dịch thu được từ 8,5 đến 10,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -80 ° đến -85 °, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong dung dịch *acid acetic* 0,2 M (TT) và pha loãng với cùng dung môi thành 50,0 ml để thử.

Thành phần

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Không ít hơn 80,0 % spiramycin I, không quá 5,0 % spiramycin II và không quá 10,0 % spiramycin III; tổng hàm lượng spiramycin I, spiramycin II và spiramycin III không ít hơn 90,0 %, các hàm lượng này đều tính theo chế phẩm đã làm khô.

Pha động, các dung dịch sắc ký và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính toán hàm lượng phần trăm các thành phần dựa trên hàm lượng các thành phần spiramycin I, spiramycin II và spiramycin III của chuẩn.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch đệm pH 2,2 có chứa *natri perchlorat* 0,93 % (30 : 70).

Dung môi hòa mẫu: Hỗn hợp *acetonitril* - nước (3 : 7).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg spiramycin chuẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg spiramycin chuẩn trong 25 ml pha động, sau đó đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μ m), diện tích bề mặt riêng 350 m²/g và khoảng cách giữa các hạt là 0,01 μ m.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 232 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

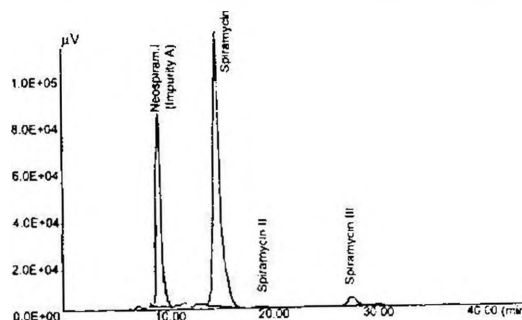
Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiêm dung dịch đối chiếu (3) và dung dịch đối chiếu (4). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) không có pic nào có thời gian lưu tương đối so với pic spiramycin I là khoảng 1,1 và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất A (neospiramycin I) (được rửa giải lần đầu) và spiramycin I (rửa giải trong khoảng 13 min đến 17 min) ít nhất là 6,3. Nếu cần thiết, điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động (tăng nồng độ này để giảm thời gian lưu hoặc giảm nồng độ này để tăng thời gian lưu).

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Ghi lại sắc ký đồ của dung dịch thử trong một khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của spiramycin I.

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



Hình 1: Sắc ký đồ của spiramycin

Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài các pic của spiramycin I, II, III, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).

VIÊN NÉN SPIRAMYCIN

Bò qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

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 chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 80 °C; áp suất không quá 670 Pa; phosphor pentoxyd; 6 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Tiến hành theo "Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9). Dùng phương pháp khuếch tán; chủng chỉ thị: *Bacillus subtilis* ATCC 6633; dung môi: methanol (TT); chất hòa loãng: dung dịch đệm số 2; môi trường: môi trường số 1 được điều chỉnh đến pH 8,0 ± 0,1; khoảng nồng độ của dung dịch đem thử: 40 IU/ml đến 160 IU/ml; nhiệt độ ủ: 32 °C đến 35 °C.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN SPIRAMYCIN

Tabellae Spiramycini

Là viên nén bao phim chứa spiramycin.

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 spiramycin, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn chứa khoảng 400 000 IU spiramycin trong 100 ml methanol (TT), lọc. Hút 1 ml dịch lọc pha loãng thành 100 ml bằng methanol (TT). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ tại bước sóng 232 nm.

B. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 2 000 000 IU spiramycin trong 10 ml dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT), thêm 25 ml nước, lắc đều và

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

lọc. Điều chỉnh dịch lọc đến pH 8 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M và pha loãng với nước thành 50 ml. Thêm vào 5 ml dung dịch này 2 ml hỗn hợp nước - acid sulfuric (1 : 2), xuất hiện màu nâu.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh về pH 9,6 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % - ethyl acetat (4 : 8 : 9). Trộn đều hỗn hợp, để yên tách lớp và sử dụng lớp trên.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 160 000 IU spiramycin với 10 ml methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch 0,4 % spiramycin chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 0,4 % erythromycin A chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng. Sau đó phun lên bản mỏng dung dịch anisaldehyd trong ethanol (TT), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc, kích thước và phải khác với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 400 000 IU spiramycin vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml methanol (TT), lắc siêu âm 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9)

Bảo quản

Trong bao bì kín, bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

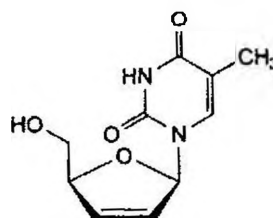
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

375 000 IU; 1 500 000 IU; 3 000 000 IU.

STAVUDIN

Stavudinum



C₁₀H₁₂N₂O₄

P.t.l: 224,2

Stavudin là 1-(2,3-dideoxy- β -D-glycero-pent-2-enofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{12}N_2O_4$ tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng, đa hình. Tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 % 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 stavudin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của stavudin chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và stavudin chuẩn trong *ethanol khan* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

B. Góc quay cực riêng phải từ $-39,5^\circ$ đến $-45,9^\circ$, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha ngay trước khi dùng hoặc phải bảo quản ở 2°C đến 8°C đến khi dùng.

Pha động A: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (35 : 965).

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg stavudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất từ A đến H) trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl .

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100	0
10 - 20	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100
20 - 30	0	100

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo stavudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống để xác định các tạp chất từ A đến H.

Thời gian lưu tương đối so với stavudin (thời gian lưu khoảng từ 9,5 min đến 12,5 min): tạp chất A khoảng 0,3;

tạp chất B khoảng 0,50; tạp chất C khoảng 0,53; tạp chất E khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3):

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất C và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất C và pic tạp chất B.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất E và pic stavudin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,7.

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

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 (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 (1) 1,0 %.

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-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymin).

Tạp chất B: 1-(2-deoxy- β -D-threo-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3'-epithymidin).

Tạp chất C: 1-(2-deoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymidin).

Tạp chất D: 1-[(2*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất E: 1-(2,3-dideoxy- α -D-glycero-pent-2-enofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (stavudin anomer a).

Tạp chất F: 1-(3,5-anhydro-2-deoxy- β -D-threo-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất G: 5'-O-[[[(2*S*,5*R*)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl]-3'-epithymidin.

Tạp chất H: 1-[2-deoxy-5-O-(1-methylethyl)- β -D-erythro-pentofuranosyl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha ngay trước khi dùng hoặc phải bảo quản ở 2°C đến 8°C đến khi dùng.

Pha động: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong nước 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 nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg stavudin chuẩn trong nước 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 nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg thymine (TT) và 7,5 mg thymidine (TT) trong nước 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 nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (3,3 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tinh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu của stavudin từ 2,8 min đến 5,0 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), Hệ số đối xứng của pic stavudin không được quá 1,6. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của thymine với pic của thymidine ít nhất là 3,5.

Tính hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic stavudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng và ẩm.

Loại thuốc

Kháng HIV.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN STAVUDIN

Tabellae Stavudini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa stavudin.

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 stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 0,05 g stavudin, với 100 ml nước, lọc và pha loãng 5 ml dịch lọc thành 50 ml với nước. Tiếp tục pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng nước. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 200 nm đến 300 nm phải phù hợp với phổ

của dung dịch stavudin chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.

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 stavudin 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 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 75 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.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng stavudin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được một dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ stavudin trong dung dịch thử.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Tính hàm lượng stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic stavudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, 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).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,1 M.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng stavudin chuẩn và thymine chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, khoảng 0,2 mg/ml và nồng độ thymine khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 50 mg stavudin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml nước và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 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 (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	95	5
5	95	5
25	20	80
30	20	80
31	95	5
35	95	5

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic stavudin và pic thymine không được dưới 7000; hệ số đối xứng của pic stavudin và pic thymine không được lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc đồ. Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với thymine không được lớn hơn 3,0 %; diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính và pic thymine đều không được lớn hơn 0,5 % và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 4,0 %. Bỏ qua các pic của dung môi và pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,1 M (5 : 95).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng stavudin chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ stavudin khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg stavudin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml nước và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc với nước vừa đủ 25,0 ml.

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 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic stavudin không được nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic stavudin không được lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic stavudin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic stavudin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng HIV.

Hàm lượng thường dùng

30 mg và 40 mg.

STEARYL ALCOL

Alcohol stearylicus

Stearyl alcol là hỗn hợp các alcol rắn chủ yếu là octadecan-1-ol ($C_{18}H_{38}O$) của động vật hoặc thực vật, phải chứa không dưới 95,0 % $C_{18}H_{38}O$ (p.t.l: 270,5).

Tính chất

Hạt, khối hay vảy nhòn màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 %. Khi đun chảy hòa lẫn được với dầu béo, parafin lỏng và mỡ cừu nóng chảy.

Định tính

Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương tự thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml ethanol 96 % (TT) sôi. Để nguội. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nhiệt độ nóng chảy

Từ 57 °C đến 60 °C (Phụ lục 6.7).

Chỉ số acid

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl

Từ 197 đến 217 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số iod

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.5, phương pháp A).

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) (đun nóng nếu cần) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Chỉ số xà phòng hóa

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.7).

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50 mg cetyl alcol (TT) trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 50 mg stearyl alcol chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (3): Trộn 1 ml dung dịch chuẩn (1) và 1 ml dung dịch chuẩn (2) và pha loãng thành 10 ml bằng ethanol 96 % (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tĩnh là poly(dimethyl)siloxan (TT) (1 μm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Tỉ lệ chia dòng: 1 : 100.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Buồng tiêm		250
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và (3).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (3), độ phân giải giữa pic cetyl alcol và pic stearyl alcol ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{18}H_{38}O$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của $C_{18}H_{38}O$ trong stearyl alcol chuẩn.

Bảo quản

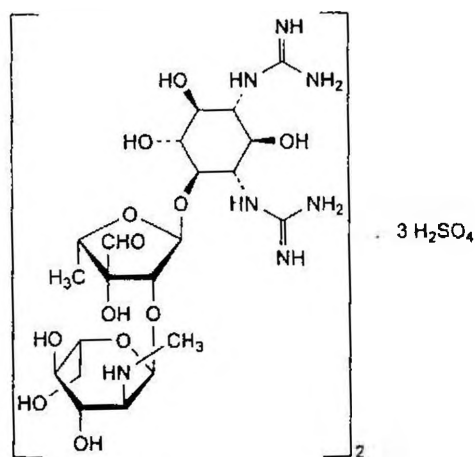
Bao bì kín, tránh ánh sáng

Loại thuốc

Tá dược.

STREPTOMYCIN SULFAT

Streptomycini sulfas



$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

P.t.l: 1457,0

Streptomycin sulfat là bis[*N,N'*-bis(aminoiminomethyl)-4-*O*-[5-deoxy-2-*O*-[2-deoxy-2-(methylamino)-α-*L*-glucopyranosyl]-3-*C*-formyl-α-*L*-lyxofuranosyl]-*D*-streptamin] trisulfat, thu được từ nuôi cấy chủng *Streptomyces griseus* hoặc được điều chế bằng các phương pháp khác. Có thể cho thêm chất ổn định. Hoạt lực không được dưới 720 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất

Streptomycin sulfat được sản xuất bằng phương pháp đã được thiết lập để loại bỏ hoặc giảm đến mức tối thiểu chất hạ huyết áp. Phương pháp sản xuất này phải được đánh giá để chứng tỏ rằng chế phẩm nếu được thử phải đạt yêu cầu của phép thử sau đây:

Độc tính bất thường (Phụ lục 13.5)

Tiêm vào mỗi chuột nhất 0,5 ml dung dịch có chứa 1 mg chế phẩm trong nước cất pha tiêm.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol.

Định tính

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

Bản mỏng: Trộn 0,3 g carbomer (TT) với 240 ml nước, để yên trong 1 h và thỉnh thoảng lắc nhẹ nhàng, điều chỉnh đến pH 7 bằng cách thêm từ từ dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) trong khi tiếp tục lắc, thêm 30 g silica gel H (TT). Tráng bản mỏng dày 0,75 mm. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.

Dung môi khai triển: Dung dịch kali dihydrophosphat 7,0 %.

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 % (TT) và dung dịch acid sulfuric 46 % (kl/tt).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 10 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg streptomycin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg kanamycin monosulfat chuẩn, 10 mg neomycin sulfat chuẩn và 10 mg streptomycin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí nóng, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 150 °C trong khoảng 5 min đến 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. 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. Hòa tan 5 mg đến 10 mg chế phẩm trong 4 ml nước, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Đun nóng trong cách thủy 4 min. Thêm hơi dư dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) và 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), màu tím tạo thành.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 1 ml dung dịch 1-naphtol (TT). Thêm 2 ml hỗn hợp đồng thể tích dung dịch natri hypoclorit mạnh (TT) và nước. Màu đỏ tạo thành.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT). Đun nóng trong cách thủy 2 min. Thêm 2 ml dung dịch có chứa 0,5 % 1-naphtol (TT) trong dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và đun nóng trong cách thủy 1 min, màu vàng nhạt tạo thành.

E. Chế phẩm phải cho các phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch S có màu không được đậm hơn màu mẫu số 3 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3; phương pháp 2). Để dung dịch S ở nhiệt độ khoảng 20 °C và tránh ánh sáng trong 24 h. Dung dịch không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

pH

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Methanol

Không được quá 0,3 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 12,0 mg methanol (TT) thành 100 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký (1,5 m đến 2,0 m × 2 mm đến 4 mm) được nhồi pha tĩnh là *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 µm đến 180 µm).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 30 ml/min đến 40 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột trong khoảng 120 °C đến 140 °C, nhiệt độ buồng tiêm và nhiệt độ detector cao hơn nhiệt độ cột ít nhất 50 °C.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu vào cột sắc ký, ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với methanol không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Streptomycin B

Không được quá 3,0 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - methanol - toluen (25 : 25 : 50).

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt). Thuốc thử chỉ pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong hỗn hợp mới pha acid sulfuric - methanol (3 : 97) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn hồi lưu với methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với methanol (TT) (dung dịch 1,0 %).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 36 mg manose (TT) trong 5 ml hỗn hợp acid sulfuric - methanol (3 : 97) mới pha. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn hồi lưu bằng

methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với methanol (TT). Dung dịch thu được chứa một lượng tương đương 0,03 % streptomycin B (1 mg manose tương đương với 4,13 mg streptomycin B).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 13 cm đến 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun bản mỏng với thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, vết tương ứng với streptomycin B không được đậm hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,1 kPa; 24 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Sulfat

Phải từ 18,0 % đến 21,5 %, tính theo chế phẩm đã làm khô. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml nước, 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 phthalain (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ), thêm 50 ml ethanol 96 % (TT) khi dung dịch bắt đầu chuyển màu và tiếp tục chuẩn độ cho đến hết màu xanh tím. Song song tiến hành với mẫu trắng.

1 ml dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ) tương đương với 9,606 mg sulfat (SO₄).

Phép thử đo màu

Sấy khô chế phẩm và streptomycin sulfat chuẩn ở 60 °C, với phosphor pentoxyd (TT), trong chân không có áp suất không quá 0,1 kPa trong 24 h. Hòa tan 0,100 g chế phẩm đã sấy khô trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Tương tự chuẩn bị dung dịch đối chiếu với 0,100 g streptomycin sulfat chuẩn đã sấy khô. Hút chính xác 5,0 ml mỗi dung dịch cho vào hai bình định mức riêng biệt dung tích 25 ml; lấy 5,0 ml nước vào một bình định mức dung tích 25 ml khác. Thêm vào mỗi bình 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (CĐ) và đun nóng trong cách thủy chính xác 10 min. Làm nguội trong nước đá trong chính xác 5 min. Thêm 3 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 1,5 % trong dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT). Thêm nước vừa đủ đến vạch, trộn đều. Chính xác 20 min sau khi thêm sắt (III) amoni sulfat, đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu tại bước sóng 525 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 2 cm, dùng dung dịch được chuẩn bị với 5 ml nước làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được nhỏ hơn 90,0 % độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dùng để pha thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản

Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, đảm bảo và kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid; chống lao.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM STREPTOMYCIN***Streptomycini pro injectione***

Bột pha tiêm streptomycin là bột vô khuẩn của streptomycin sulfat đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chi pha với “nước vô khuẩn để tiêm” ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng streptomycin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Định tính

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

Bản mỏng: Trộn 0,3 g carbomer (TT) với 240 ml nước, để yên trong 1 h và thỉnh thoảng lắc nhẹ, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng cách vừa thêm từ từ dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) vừa lắc, thêm 30 g silica gel H (TT), trộn đều để được hỗn dịch đồng nhất. Tráng bản mỏng dày 0,75 mm từ hỗn dịch thu được. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.

Dung môi khai triển: Dung dịch kali dihydrophosphat 7 %.

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphthalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 46 %.

Dung dịch thử: Pha một lượng bột chế phẩm trong nước để có nồng độ streptomycin khoảng 0,08 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch streptomycin sulfat chuẩn 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa kanamycin monosulfat chuẩn, neomycin sulfat chuẩn và streptomycin sulfat chuẩn trong nước, nồng độ mỗi chất là 0,1 %.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ẩm, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 150 °C trong khoảng 5 min đến 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. 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. Hòa tan 5 mg đến 10 mg bột thuốc trong 4 ml nước, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Đun nóng trong cách thủy 4 min. Thêm hơi dư dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) và 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), màu tím tạo thành.

C. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch chế phẩm chứa 25 % streptomycin có pH từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g, 60 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 0,1 kPa, 24 h).

Streptomycin B

Không được quá 3 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng -methanol - toluen (25 : 25 : 50).

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphthalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt). Thuốc thử chỉ pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,16 g streptomycin trong hỗn hợp acid sulfuric - methanol (3 : 97) mới pha và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn với methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với methanol (TT) (dung dịch 1 %).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 36 mg manose (TT) trong 5 ml hỗn hợp acid sulfuric - methanol (3 : 97) mới pha. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn bằng methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với methanol (TT). Dung dịch thu được chứa một lượng tương đương 0,03 % streptomycin B (1 mg manose tương đương với 4,13 mg streptomycin B).

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, vết tương ứng với streptomycin B không được đậm hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành thử theo chuyên luận “Phép thử nội độc tố vi khuẩn” (Phụ lục 13.2).

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ streptomycin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Cân nhanh thuốc trong 20 lọ, tính khối lượng trung bình của thuốc trong lọ và trộn đều nhanh. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 0,33 g streptomycin hòa tan trong nước vừa đủ 100,0 ml và tiến hành định lượng theo chuyên luận “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật” (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng streptomycin trong một đơn vị chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn.

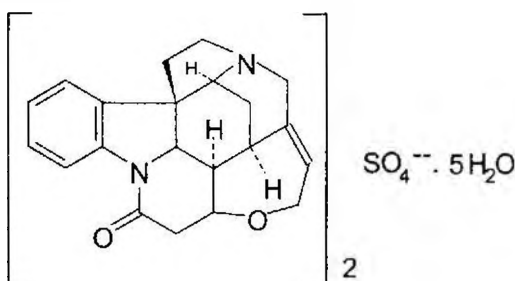
Hoạt lực lý thuyết của streptomycin là 1000 IU trong 1 mg.

Bảo quản

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

Hàm lượng thường dùng

1000 mg, tính theo streptomycin.

STRYCHNIN SULFAT***Strychnini sulfas***

$(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

P.t.l: 857,0

Strychnin sulfat là strychnidin-10 on sulfat pentahydrat, chiết từ hạt cây *Strychnos nux - vomica* L. và các loài *Strychnos* sp. khác, họ Loganiaceae, phải chứa từ 97,0 % đến 100,5 % $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể hình kim không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi. Dễ tan trong nước sôi, hơi tan trong ethanol và nước lạnh, khó tan trong cloroform và không tan trong ether.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của strychnin sulfat chuẩn.

B. Trong phần Táp chất liên quan, vết chính của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,1 ml amoniac đậm đặc (TT) và chiết bằng 5 ml cloroform (TT). Bốc hơi dịch chiết cloroform đến cạn trên cách thủy. Thêm vào cân 0,1 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và 1 tinh thể kali dicromat (TT), xung quanh tinh thể có màu tím, màu đỏ, màu vàng khi lắc.

D. Chế phẩm cho phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 25 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT), dung dịch có màu đỏ. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) cần dùng để làm dung dịch chuyển sang màu vàng không quá 0,5 ml.

Góc quay cực riêng

Từ -25° đến -29° , tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Brucin

Lấy 0,1 g chế phẩm, thêm 1 ml acid nitric (TT) và 0,2 ml nước, lắc cho tan hoàn toàn. Nếu dung dịch thu được có màu đỏ hay da cam thì không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu gồm 1 ml acid nitric (TT) và 0,2 ml dung dịch brucin 0,054 %.

Táp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan (15 : 25 : 60).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g strychnin sulfat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy ra sấy khô bản mỏng ở 100°C đến 105°C trong 15 min, để nguội. Phun dung dịch kali iodobismuthat (TT) cho đến khi các vết đỏ cam xuất hiện. Ngoài vết chính, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2).

Nước

Từ 10,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,10 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan* (TT), thêm 1 ml *anhydrid acetic* (TT). Định lượng 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) hoặc bằng chỉ thị *xanh malachit* (TT).
1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 76,70 mg $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$.

Bảo quản

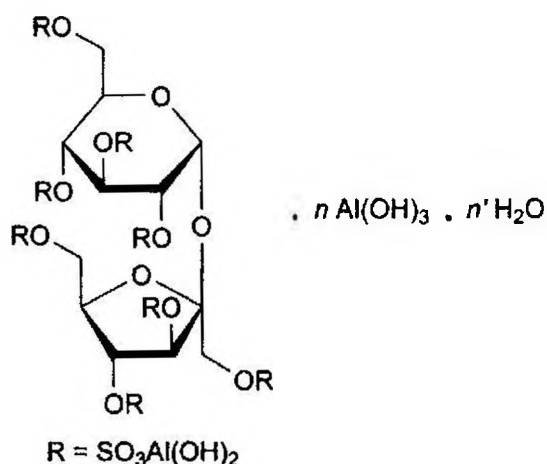
Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích thần kinh trung ương và tủy sống, kích thích tiêu hóa.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

SUCRALFAT**Sucralfatum**

$C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8[Al(OH)_3]_n[H_2O]_{n'}$
với $n = 8$ đến 10 và $n' = 22$ đến 31 .

Sucralfat là β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid octakis (nhôm dihydroxy sulfat) có từ 8 đến 10 phân tử nhôm hydroxyd và từ 22 đến 31 phân tử nước. Phải chứa từ 30,0 % đến 36,0 % β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid octakis sulfat (sucrose octasulfat) ($C_{12}H_{14}O_{35}S_8^{8-}$; P.t.l: 975) và từ 16,5 % đến 18,5 % nhôm (Al; N.t.l: 26,98).

Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, trong ethanol 96 % và trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

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 sucralfat chuẩn.
B. Hòa tan 2 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) và đun sôi. Để nguội và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT). Lấy 5 ml *dung dịch* thu được, thêm 0,15 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 %* (TT) mỗi pha, 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) mỗi pha. *Dung dịch* thu được có màu xanh lam và trong, màu được duy trì sau khi đun sôi *dung dịch*. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT) vào *dung dịch* nóng và đun sôi trong 1 min. Thêm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT), tủa màu cam xuất hiện ngay lập tức.
C. Hòa tan 15 mg chế phẩm trong hỗn hợp 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT) và 2 ml *nước*. *Dung dịch* thu được phải cho phản ứng của nhôm (Phụ lục 8.1).

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch amoni sulfat* (TT) 7 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 450,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch natri hydroxyd 8,8 %* (TT) và *dung dịch acid sulfuric* (TT) 19,62 % và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*. Ngay sau khi pha, vừa lắc vừa thêm chính xác V ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) để thu được *dung dịch* có pH 2,3. Thêm (15,0 - V) ml *nước* vào *dung dịch* thu được, lắc trong 1 min. Nếu pH không trong khoảng từ 2,3 đến 3,5, phải tiến hành lại với lượng V ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) khác.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg kali sucrose octasulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng *dung môi*.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μ m).

Detector khúc xạ vi sai.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với *dung dịch thử* và *dung dịch đối chiếu (2)*. Thời gian lưu tương đối so với sucrose octasulfat (thời gian lưu khoảng 6 min) của tạp chất A khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)*, số đĩa lý thuyết không được nhỏ

hơn 400 và hệ số đối xứng không được lớn hơn 4,0 tính theo pic của kali sucrose octasulfat.

Giới hạn:

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

Ghi chú:

Tạp chất A: β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid heptakis (hydrogensulfat).

Khả năng trung hòa

Phân tán 0,25 g chế phẩm trong 100,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD) đã được làm ấm đến 37 °C, giữ ấm trong cách thủy ở 37 °C và khuấy liên tục trong 1 h, để nguội. Chuẩn độ 20,0 ml dung dịch thu được bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) đến pH 3,5. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) đã dùng không được quá 14,0 ml.

Clorid

Không được quá 0,50 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 15 ml bằng nước để thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A). Lấy 0,25 g chế phẩm vào bình đốt và thêm 5 ml acid sulfuric (TT). Thêm cẩn thận vài ml dung dịch hydrogen peroxyd 100 tt (TT) và đun sôi đến khi thu được dung dịch trong, không màu. Tiếp tục đun để loại nước và acid sulfuric nhiều nhất có thể, pha loãng thành 25 ml bằng nước.

Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 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.

Định lượng

Nhôm: Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 6 M (TT), đun trong cách thủy ở 70 °C và khuấy liên tục trong 5 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, chuyển vào bình định mức và pha loãng thành 250,0 ml bằng nước, trộn đều. Lọc và bỏ một phần dịch lọc đầu. Lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 10,0 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CD) và 30 ml hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch amoni acetat (TT) và dung dịch acid acetic loãng (TT). Đun nóng trong cách thủy ở 70 °C trong 5 min, để nguội. Thêm 25 ml ethanol 96 % (TT) và 1 ml dung dịch dithizon 0,025 % trong ethanol 96 % mới pha. Chuẩn độ lượng natri edetat thừa bằng dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CD) đến khi dung dịch chuyển sang màu hồng.

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CD) tương đương với 2,698 mg Al.

Sucrose octasulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký được mô tả ở phần Tạp chất A với thay đổi như sau:

Pha động: Dung dịch amoni sulfat (TT) 13,2 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng acid phosphoric (TT).

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng kali sucrose octasulfat chuẩn nhân với 0,757.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

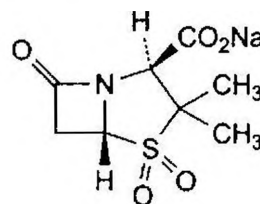
Điều trị loét dạ dày và tá tràng.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch.

SULBACTAM NATRI

Sulbactamum Natrium



$C_8H_{10}NNaO_5S$

P.t.l: 255,2

Sulbactam natri là natri (2S,5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat 4,4-dioxyd, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_8H_{10}NNaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethyl acetat, rất khó tan trong ethanol 96 %. Dễ tan trong acid loãng.

Định tính

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 sulbactam natri hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại của sulbactam natri chuẩn.

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

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1)

của dung dịch thu được ở bước sóng 430 nm. Độ hấp thụ đo được không được lớn hơn 0,10.

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) dung dịch thu được phải có pH (Phụ lục 6.2) từ 4,5 đến 7,2. Với chế phẩm vô khuẩn, pH của dung dịch thu được phải từ 5,2 đến 7,2.

Góc quay cực riêng

Từ +219° đến +233°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước, pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Sử dụng hỗn hợp pha động A và pha động B theo chương trình mô tả trong Bảng 1.

Pha động A: Điều chỉnh pH dung dịch kali dihydrophosphat 5,44 g/l tới 4,0 bằng acid phosphoric loãng (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch A: Điều chỉnh pH dung dịch kali dihydrophosphat 2,72 g/l tới pH 4,0 bằng acid phosphoric loãng (TT).

Dung dịch B: Pha loãng 2 ml acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT) thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch thử: Phân tán 77,0 mg chế phẩm trong 2 ml acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT) và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (1): Phân tán 70,0 mg sulbactam chuẩn trong 2 ml acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT) và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với dung dịch B. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 15,0 mg acid 6-aminopenicilanic chuẩn trong dung dịch A và pha loãng thành 50,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch phân giải: Trộn 1 ml dung dịch đối chiếu (1) với 1 ml dung dịch đối chiếu (3) rồi pha loãng thành 25,0 ml với dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 8 mg sulbactam chuẩn dùng cho định tính pic (bao gồm các tạp chất A, C, D, E và F) trong 1 ml acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT), lắc siêu âm trong khoảng 5 min và pha loãng thành 10,0 ml với dung dịch B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại 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 (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 7,5	98 → 50	2 → 50
7,5 - 8,5	50	50
8,5 - 9,0	50 → 98	50 → 2
9,0 - 12,5	98	2

Tiêm các dung dịch thử, dung dịch B, dung dịch đối chiếu (2), dung dịch phân giải và dung dịch đối chiếu (4).

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp so với sulbactam (thời gian lưu khoảng 2,5 min) như sau: tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất D khoảng 2,0; tạp chất E khoảng 2,1; tạp chất F khoảng 2,5. Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc độ đối chiếu đi kèm với sulbactam chuẩn dùng cho định tính pic và sắc độ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất A, C, D, E và F.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B (acid 6-aminopenicilanic) và sulbactam tối thiểu là 7,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A bằng 0,6; tạp chất B bằng 0,5; tạp chất D bằng 0,5; tạp chất F bằng 0,6;

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

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

Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh nếu cần không lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,2%).

Tạp chất chưa định danh: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1%).

Tổng lượng tạp chất: Không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (1,0%).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-2-amino-3-methyl-3-sulphinobutanoic,
Tạp chất B: 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 C: Acid (2S,5R,6R)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyl (acid 6-bromopenicilanic sulphon),

Tạp chất D: Acid (2S,5R,6R)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic(acid 6-bromopenicilanic),
Tạp chất E: Acid (2S,5R)-6,6-dibromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyl (acid 6,6-dibromopenicilanic sulphon),

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

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.17).

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10,0 ml dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU/mg (Phụ lục 13.2, phương pháp tạo gel).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có quy trình thích hợp để loại bỏ nội độc tố thì phải đáp ứng phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, chuẩn bị các dung dịch như mô tả trong mục thử Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_8H_{11}NO_5S$ của sulbactam chuẩn, tính hàm lượng sulbactam có trong chế phẩm.

Tính hàm lượng phần trăm sulbactam natri bằng hàm lượng sulbactam nhân với 1,094.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì tiệt trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

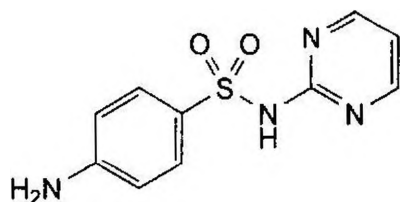
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

SULFADIAZIN

Sulfadiazinum



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$

P.t.l: 250,3

Sulfadiazin là 4-amino-*N*-(pyrimidin-2-yl)-benzen sulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng, trắng vàng hoặc trắng hơi hồng.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong aceton, rất khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

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 sulfadiazin chuẩn.

B. Lấy 3 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm khô, nhúng phần dưới ống nghiệm với góc nghiêng 45° vào trong cách dầu silicon và đun nóng đến khoảng 270 °C. Chế phẩm bị phân hủy và tạo thành chất thăng hoa có màu trắng hoặc trắng ánh vàng. Chất này sau khi kết tinh lại bằng toluen (TT) và sấy khô ở 100 °C có nhiệt độ nóng chảy từ 123 °C đến 127 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 6 M - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 40 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Amoniact đậm đặc - methanol (4 : 96).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 3 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg sulfadiazin chuẩn trong 3 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 105 °C đến khi hiện rõ vết 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 tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với nước. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,8 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 5 ml nước. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₅, VN₅ hoặc VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc đều. Đun nóng khoảng

70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - *dung dịch acid phosphoric 0,28 %* (10 : 90).

Hỗn hợp dung môi: *Dung dịch natri hydroxyd 1 M - acetonitril - nước* (2 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của sulfadiazin và 5,0 mg acid sulfanilic (tạp chất B) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

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 1 lọ acetylsulfadiazin chuẩn (tạp chất E) trong 1 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg sulfadiazin chuẩn dùng để định tính tạp chất F trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

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 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của sulfadiazin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F.

Thời gian lưu tương đối so với sulfadiazin (thời gian lưu khoảng 8,5 min): Tạp chất A khoảng 0,26; tạp chất B khoảng 0,30; tạp chất E khoảng 2,1; tạp chất F khoảng 6,0. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 0,7.

Tạp chất A, B: 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) (0,3 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh 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 F: Diện tích pic tạp chất F 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,5 %.

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 (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Pyrimidin-2-amin.

Tạp chất B: Acid 4-aminobenzenesulfonic (acid sulfanilic).

Tạp chất C: [(4-aminophenyl)sulfonyl]guanidin (sulfaguanidin).

Tạp chất D: 4-aminobenzensulfonamid (sulfanilamid).

Tạp chất E: *N*-[4-(pyrimidin-2-ylsulfamoyl)phenyl]acetamid (acetylsulfadiazin).

Tạp chất F: Chưa biết cấu trúc.

Kim loại nặng

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

Dung môi: *Dimethyl sulfoxid (TT)*.

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8.

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; 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 hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* và 50 ml nước. Làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ amin thơm bậc 1 bằng phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện.

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,03 mg $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

Bảo quản

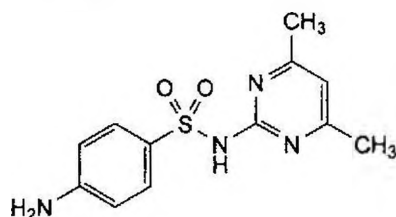
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Kem thuốc.

SULFADIMIDIN**Sulfadimidinum** $C_{12}H_{14}N_4O_2S$

P.t.l: 278,3

Sulfadimidin là 4-amino-*N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl) benzensulfonamid, chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, tan trong acetone, khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Điểm chảy khoảng 197 °C kèm phân hủy.

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 sulfadimidin chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

C. Lấy 3 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm khô, nhúng phần dưới ống nghiệm với góc nghiêng 45° vào trong cách dầu silicon và đun nóng đến khoảng 270 °C. Chế phẩm bị phân hủy và tạo thành chất thăng hoa có màu trắng hoặc trắng ánh vàng. Kết tinh lại bằng *toluen* (TT), chất này sau khi được sấy khô ở 100 °C có nhiệt độ nóng chảy từ 150 °C đến 154 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M* (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT). Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₅, VN₅ hoặc VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyc* (TT), lắc đều. Đun nóng khoảng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng

15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol* (TT), không được dùng quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (CD) để làm chuyển màu của chỉ thị.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: *Dung dịch amoniac 10 % - nước - nitromethan - dioxan* (3 : 5 : 40 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 0,5 ml *amoniac* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng *methanol* (TT). Nếu dung dịch không trong, đun nóng nhẹ cho đến trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfadimidin chuẩn trong hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,50 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (2), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6)

(1,00 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M* (TT) và 50 ml *nước*. Thêm 3 g *kali bromid* (TT), làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M* (CD), 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* (CD) tương đương với 27,83 mg $C_{12}H_{14}N_4O_2S$.

Bảo quản

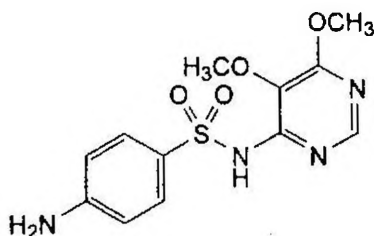
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

SULFADOXIN**Sulfadoxinum**
 $C_{12}H_{14}N_4O_4S$

P.t.l: 310,3

Sulfadoxin là 4-amino-N-(5,6-dimethoxypyrimidin-4-yl) benzensulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng hoặc trắng vàng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methanol, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng. Điểm chảy khoảng 198 °C kèm phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của sulfadoxin chuẩn.
B. Trong phần Tập chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 1 ml dung dịch acid sulfuric 40 % (tt/tt), đun nóng nhẹ. Tiếp tục đun nóng cho đến khi xuất hiện kết tủa tinh thể trắng (khoảng 2 min). Để nguội và thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Tiếp tục làm nguội, thêm 25 ml ether (TT) và lắc trong 5 min. Tách lấy lớp ether. Làm khô bằng natri sulfat khan (TT) và lọc. Bay hơi ether trên cách thủy tới khô. Nhiệt độ nóng chảy của cặn từ 80 °C đến 82 °C hoặc từ 90 °C đến 92 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với nước. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Dung dịch thu được có màu không

được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5 , VN_5 hoặc VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc đều. Đun nóng khoảng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254} .

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 40 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfadoxin chuẩn trong hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,50 ml dung dịch thử (2) thành 100 ml bằng hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).
Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml dung dịch 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).

(1,00 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 50 ml nước. Thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh dung dịch 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 (CE) tương đương với 31,03 mg $C_{12}H_{14}N_4O_4S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Viên nén (phối hợp với pyrimethamin).

VIÊN NÉN SULFADOXIN VÀ PYRIMETHAMIN

Tabellae Sulfadoxini et Pyrimethamini

Là viên nén chứa sulfadoxin và pyrimethamin.

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 sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, 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 GF₂₅₄ dày 0,25 mm.

Dung môi khai triển: Heptan - cloroform - dung dịch methanol 5 % (tt/tt) trong ethanol - acid acetic băng (4 : 4 : 4 : 1).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg sulfadoxin, thêm 10 ml dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol, lắc kỹ trong 3 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sulfadoxin chuẩn có nồng độ 10 mg/ml trong dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch pyrimethamin chuẩn có nồng độ 0,5 mg/ml trong dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 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. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với hai vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

B. 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 hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 1000 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng sulfadoxin và pyrimethamin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.

Yêu cầu:

Không ít hơn 60 % (Q) lượng sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Không ít hơn 60 % (Q) lượng pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, 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: Dung dịch đệm pH 5,9 - acetonitril (4 : 1).

Dung dịch đệm pH 5,9: Thêm 1 ml triethylamin và 200 ml acetonitril vào 700 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,9 bằng dung dịch acid acetic 1 %, sau đó thêm nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều, lọc.

Dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin: Cân chính xác khoảng 500 mg sulfadoxin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml acetonitril (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc pyrimethamin: Cân chính xác khoảng 25 mg pyrimethamin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml acetonitril (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin và 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc pyrimethamin 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 và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg sulfadoxin và 25 mg pyrimethamin vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml acetonitril (TT) và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 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 chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic sulfadoxin và pyrimethamin không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của từng chất trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ và pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, có trong một viên dựa vào các diện tích pic tương ứng thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ và $C_{12}H_{13}ClN_4$ của sulfadoxin và pyrimethamin chuẩn tương ứng.

Bảo quản

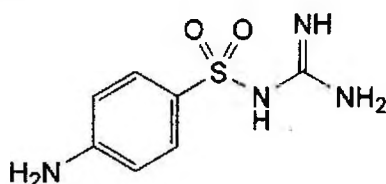
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

Sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg.

SULFAGUANIDIN**Sulfaguanidinum**

$C_7H_{10}N_4O_2S$

P.t.l: 214,2

Sulfaguanidin là (4-aminophenylsulfonyl)guanidin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_7H_{10}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh mịn màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước và ethanol 96 %, khó tan trong acetone, thực tế không tan trong methylen clorid, tan trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 sulfaguanidin chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy từ 189 °C đến 193 °C (Phụ lục 6.7), dùng chế phẩm đã sấy khô.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng nước. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

E. Lắc 0,1 g chế phẩm với 2 ml nước, thêm 1 ml dung dịch 1-naphthol (TT) và 2 ml hỗn hợp đồng thể tích nước và dung dịch natri hypoclorid mạnh (TT). Màu đỏ tạo thành.

Giới hạn acid

Dung dịch S: Lắc 2,5 g chế phẩm trong 40 ml nước không có carbon dioxyl (TT), đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm lạnh bằng cách nhúng trong nước đá 15 min. Lọc,

pha loãng dịch lọc thành 50 ml với nước không có carbon dioxyl (TT).

Hút 20 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT), không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CD) được dùng để làm chuyển màu của chỉ thị.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid formic khan - methanol - methylen clorid (10 : 20 : 70).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml acetone (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg sulfaguanidin chuẩn trong 5 ml acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (2) thành 200 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10 mg sulfanilamid chuẩn trong 5 ml dung dịch thử (2).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn từ ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và chỉ được phép có một vết phụ đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4) tách ra hai vết rõ ràng.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành theo phương pháp 6. 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 8,0 % (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 0,175 g chế phẩm trong 50 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT). Thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng dung dịch natri nitrit 0,1 M (CD), 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 21,42 mg $C_7H_{10}N_4O_2S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN SULFAGUANIDIN**Tabellae Sulfaguanidini**

Là viên nén chứa sulfaguanidin.

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 sulfaguanidin, $C_7H_{10}N_4O_2S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g sulfaguanidin, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT), đun sôi, sẽ có hơi amoniac bay lên.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg sulfaguanidin, thêm 2 ml dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT), lắc kỹ, lọc. Làm lạnh dịch lọc trong nước đá, thêm 4 ml dung dịch natri nitrit 1 % (TT), lắc đều. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT) sẽ xuất hiện tủa đỏ thẫm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - acid formic khan (70 : 20 : 10)

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg sulfaguanidin chuẩn trong 5 ml aceton (TT).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương đương với 20 mg sulfaguanidin, thêm 10 ml aceton (TT), lắc kỹ, lọc, dùng dịch lọc để chấm sắc ký.

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 khoảng 15 cm, 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 về vị trí, màu sắc và kích thước với 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 0,200 g sulfaguanidin, thêm 15 ml dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT) và 50 ml nước. Lắc kỹ. Tiến hành chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4).

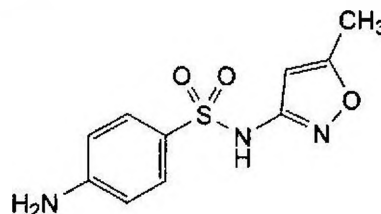
1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ) tương đương với 21,42 mg $C_7H_{10}N_4O_2S$.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

SULFAMETHOXAZOL**Sulfamethoxazolum**

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$

P.t.l: 253,3

Sulfamethoxazol là 4-amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzen sulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch natri hydroxyd loãng và dung dịch acid loãng.

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 sulfamethoxazol chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy từ 169 °C đến 172 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 41 : 51).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg sulfamethoxazol chuẩn trong 5 ml hỗn hợp amoniac - methanol (2 : 48).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử phải cho vết chính tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch này

thành 10 ml bằng nước. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 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 V₅; VN₅ hoặc VL₅ (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lắc 1,25 g chế phẩm đã nghiền mịn với 25 ml nước, đun nóng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,3 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M (35 : 65), điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 % (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 45 ml pha động, siêu âm ở 45 °C trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): 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 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất A chuẩn của sulfamethoxazol trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất F chuẩn của sulfamethoxazol trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của sulfamethoxazol.

Thời gian lưu tương đối so với sulfamethoxazol (thời gian lưu khoảng 10 min) là: Tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,35; tạp chất F khoảng 0,45; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,2 và tạp chất B khoảng 2,0.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2): Hệ số phân giải giữa pic tương ứng với sulfamethoxazol và tạp chất A không được nhỏ hơn 3,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích các pic tương ứng với các tạp chất A, B, C, D và E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %). Diện tích pic tương ứng với tạp chất F không được lớn hơn pic chính của dung dịch đối chiếu (3)

(0,1 %). diện tích các tạp chất khác không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích các pic tạp không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,025 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: N-[4-[(5-methylisoxazol-3-yl)sulphamoyl] phenyl] acetamid.

Tạp chất B: 4-[[[(4-aminophenyl)sulphonyl]amino]-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulphonamid.

Tạp chất C: 5-methylisoxazol-3-amin.

Tạp chất D: acid 4-aminobenzenesulphonic (acid sul-phanilic).

Tạp chất E: 4-aminobenzenesulphonamid (sulphanil-amid).

Tạp chất F: 4-amino-N-(3-methylisoxazol-5-yl)benzen-sulphonamid.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml dung dịch 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 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) và 50 ml nước. Thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng dung dịch natri nitrit 0,1 M (CD), 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 (CD) tương đương với 25,33 mg C₁₀H₁₁N₃O₃S.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Viên nén; viên nén và bột pha hỗn dịch uống kết hợp với trimethoprim (co-trimoxazol).

VIÊN NÉN SULFAMETHOXAZOL

Tubellae Sulfamethoxazoli

Là viên nén chứa sulfamethoxazol.

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 sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 100 mg sulfamethoxazol, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT)* lắc mạnh, lọc, làm lạnh dịch lọc trong nước đá, thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, sau 1 đến 2 phút, thêm 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)* sẽ hiện màu và tủa đỏ thẫm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform-methanol-dimethylformamid (20 : 2 : 1), hoặc cloroform - methanol (19 : 1).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sulfamethoxazol 2 % trong methanol (TT).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương đương với 0,4 g sulfamethoxazol hòa tan trong 20 ml methanol (TT) rồi lọc, dùng dịch lọc để chấm sắc ký.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để ở nhiệt độ phòng. 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 về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

(Nếu dùng bản mỏng silica gel G thì phát hiện vết bằng thuốc thử Dragendorff).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch sulfamethoxazol chuẩn pha trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,300 g sulfamethoxazol, hòa tan trong 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT)*, thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh trong nước đá rồi tiến hành chuẩn độ bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* (Phụ lục 10.4), phát hiện điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ

đo điện thế với cặp điện cực platin-calomel (Phụ lục 10.2). 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,33 mg $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

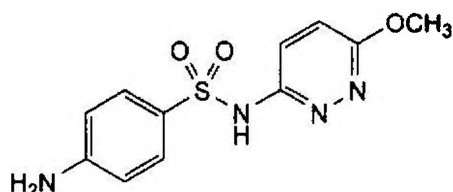
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

SULFAMETHOXYPYRIDAZIN

Sulfamethoxy-pyridazinum



$C_{11}H_{12}N_4O_3S$

P.t.l: 280,3

Sulfamethoxy-pyridazin là 4-amino-N-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)benzenesulfonamid, chứa từ 99,0% đến 101,0% $C_{11}H_{12}N_4O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng, ngả màu dần dần khi tiếp xúc với ánh sáng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong acetone, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid. Tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 180 °C, kèm phân hủy.

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 sulfamethoxy-pyridazin chuẩn.

B. trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 0,5 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch acid sulfuric 40 % (tt/tt)*, đun nóng nhẹ. Đun nóng cho đến khi tủa kết tinh xuất hiện (khoảng 2 min). Làm nguội, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Tiếp tục làm nguội, thêm 25 ml ether (TT) và lắc trong 5 min. Gạn lấy lớp ether, làm khô bằng *natri sulfat khan (TT)*, lọc. Bay hơi ether đến khô trên cách thủy. Căn có dạng dầu, chuyển thành tinh thể khi làm lạnh, cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh nếu cần. Nhiệt độ nóng chảy của tủa (Phụ lục 6.7) từ 102 °C đến 106 °C.

E. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml *dung dịch* thu được thành 10 ml với *nước*. *Dung dịch* thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của *dung dịch*

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 15 ml *nước*. *Dung dịch* thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn *dung dịch* màu mẫu V₄ hoặc VN₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đun nóng 70 °C trong 5 min. Làm lạnh trong *nước đá* khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml *dịch lọc*, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,5 ml.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: Amoniac loãng - *nước* - 2-propanol - *ethyl acetat* (1 : 9 : 30 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *aceton (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfamethoxy-pyridazin chuẩn trong 10 ml *aceton (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml *dung dịch thử (2)* thành 20 ml bằng *aceton (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi *dung dịch* trên. Triển khai sắc ký cho đến khi *dung môi* đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C và kiểm tra bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ *dung dịch thử (1)*, bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ *dung dịch đối chiếu (2)*.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm và thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh *dung dịch* 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 28,03 mg C₁₁H₁₂N₄O₃S.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

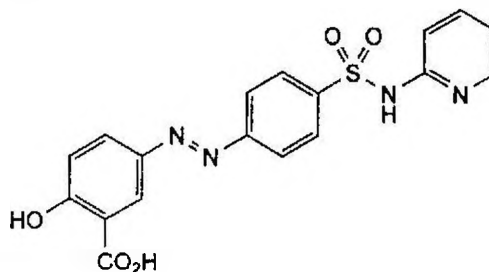
Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

SULFASALAZIN

Sulfasalazinum



C₁₈H₁₄N₄O₃S

P.t.l: 398,4

Sulfasalazin là acid 2-hydroxy-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]benzoic, phải chứa từ 97,0 % đến 101,5 % C₁₈H₁₄N₄O₃S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu vàng sáng hay màu vàng nâu.

Thực tế không tan trong *nước* và methylen clorid, rất khó tan trong ethanol 96 %. 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 sulfasalazin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,13 g *natri dihydrophosphat (TT)* và 2,5 g *natri acetat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,8 bằng *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước*.

Pha động B: *Pha động A* - *methanol* (10 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dung dịch amoniac 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *dung dịch amoniac 0,1 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,0 mg dẫn xuất của sulfasalazin để kiểm tra độ phân giải trong 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

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 320 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	60 → 45	40 → 55
15 - 25	45	55
25 - 60	45 → 0	55 → 100
60 - 65	0	100

Thời gian lưu tương đối so với sulfasalazin: Tạp chất H khoảng 0,16; tạp chất I khoảng 0,28; tạp chất C khoảng 0,80; tạp chất F khoảng 0,85; tạp chất G khoảng 1,39; tạp chất E khoảng 1,63; tạp chất B khoảng 1,85; tạp chất D khoảng 1,90; tạp chất A khoảng 2,00.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của sulfasalazin và dẫn xuất của sulfasalazin để kiểm tra độ phân giải ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, I: 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) (1 %).

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

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 (1) (0,05 %); bỏ qua bất kỳ pic nào có thời gian lưu nhỏ hơn 6 min (tạp chất H và tạp chất J).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,4'-[(4-hydroxy-1,3-phenylen)bis(diazendiyl)]bis[*N*-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamid].

Tạp chất B: Acid 2-hydroxy-3,5-bis[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]benzoic.

Tạp chất C: Acid 2-hydroxy-5-[2-[4-(2-iminopyridin-1(2*H*)-yl)phenyl]diazetyl]benzoic.

Tạp chất D: 4-[2-(2-hydroxyphenyl)diazetyl]-*N*-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamid.

Tạp chất E: Acid 2-hydroxy-4'-(pyridin-2-ylsulfamoyl)-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]biphenyl-3-carboxylic.

Tạp chất F: Acid 2-hydroxy-3-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazetyl]benzoic.

Tạp chất G: Acid 5-[2-[4',5-bis(pyridin-2-ylsulfamoyl)biphenyl-2-yl]diazetyl]-2-hydroxybenzoic.

Tạp chất I: Acid 2-hydroxy-5-[2-(4-sulfophenyl)diazetyl]benzoic.

Tạp chất H và J

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha động B - pha động A (30 : 70) (Pha động A và pha động B như mô tả trong phần Tạp chất liên quan).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dung dịch amoniac 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg acid salicylic (TT) (tạp chất H) và 5,0 mg sulfapyridin chuẩn (tạp chất J) trong *dung dịch amoniac 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *dung dịch amoniac 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 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian tiến hành sắc ký: 10 min.

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

Thời gian lưu của tạp chất H khoảng 6 min; tạp chất J khoảng 7 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 H và tạp chất J ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất H và J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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 %).

Clorid

Không được quá 140 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 50 ml *nước cất*. Đun nóng ở 70 °C trong 5 min, để nguội và lọc. Thêm 1 ml *acid nitric (TT)* vào 20 ml dịch lọc, để yên 5 min và lọc để thu được dịch lọc trong.

Sulfat

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.14).

Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* vào 20 ml dịch lọc thu được ở phép thử Clorid, để yên 5 min và lọc.

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,150 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Chuyển 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 1000 ml có chứa sẵn 750 ml nước, thêm 20,0 ml *dung dịch acid acetic 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước.

Song song chuẩn bị dung dịch chuẩn với cách tương tự như chuẩn bị dung dịch thử, dùng 0,150 g sulfasalazin chuẩn. Đo độ hấp thụ của hai dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực đại 359 nm.

Tính hàm lượng $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ trong sulfasalazin chuẩn.

Bảo quản

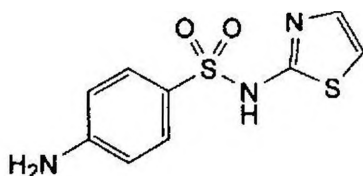
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm.

Chế phẩm

Viên nén.

SULFATHIAZOL***Sulfathiazolum***

$C_9H_9N_3O_2S_2$

P.t.l: 255,3

Sulfathiazol là 4-amino-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid, chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_9H_9N_3O_2S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Thực tế không tan trong nước và methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.

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 sulfathiazol chuẩn. Nếu phổ có sự khác biệt, hòa tan chế phẩm và chất đối chiếu riêng biệt trong *ethanol 96 % (TT)*, bay hơi đến khô trong chân không, đo phổ hồng ngoại của cân thu được.
B. Nhiệt độ nóng chảy ở 200 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7). Hiện tượng nóng chảy có thể xuất hiện vào khoảng 175 °C sau đó lại đông đặc, quá trình nóng chảy thứ hai tại 200 °C đến 203 °C.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 nước và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Thêm 0,5 ml *dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 % (TT)*. Kết tủa màu xanh xám hoặc đỏ tía tạo thành.

E. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với nước. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 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 VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,0 g chế phẩm, thêm 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc đều. Đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm nguội nhanh đến 20 °C và lọc. Hút 25 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel H*.

Dung môi khai triển: Amoniac - butanol (18 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 % (1 : 9)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hút 1 ml dung dịch thử (1) pha loãng thành 5 ml với hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 % (1 : 9)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfathiazol chuẩn trong hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 % (1 : 9)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg sulfanilamid chuẩn trong hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 % (1 : 9)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với cùng dung môi trên.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun bản mỏng với dung dịch dimethylaminobenzaldehyd 0,1 % trong ethanol 96 % có chứa 1 % (t/t) acid hydrocloric (TT). Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm 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 0,5 % (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 0,200 g chế phẩm trong 50 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT). Thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh dung dịch 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 25,53 mg C₁₅H₂₃N₃O₄S₂.

Bảo quản

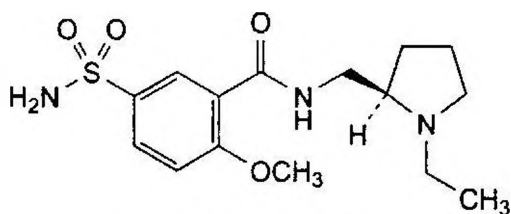
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

SULPIRID

Sulpiridum



và đồng phân đối quang

C₁₅H₂₃N₃O₄S

P.t.l: 341,4

Sulpirid là (RS)-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₅H₂₃N₃O₄S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

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 sulpirid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

B. Điểm chảy từ 177 °C đến 181 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Tạp chất A: Quan sát bản mỏng thu được dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vị trí và kích thước tương tự với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

D. Lấy khoảng 1 mg chế phẩm vào đĩa sứ, thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) và 0,05 ml formaldehyd (TT). Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, dung dịch có huỳnh quang xanh lam.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid acetic 2 M (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - methylen clorid (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong methanol (TT), siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulpirid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của sulpirid trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 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 1/2 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 cho Định tính C. Sau đó phun dung dịch ninhydrin (TT) lên bản mỏng và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), vết tương ứng với tạp chất A không được có màu đậm hơn màu của vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 3,3 - methanol - acetonitril (80 : 10 : 10).

Dung dịch đệm pH 3,3: Dung dịch chứa kali dihydrophosphat (TT) 0,68 % và natri octansulfonat (TT) 0,1 %, điều chỉnh đến pH 3,3 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 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 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất B chuẩn của sulpirid trong pha động 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 pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

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 sulpirid (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất B khoảng 0,7.

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

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

Tạp chất không xác định: 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) (0,1 %);

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ 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: [(2*RS*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanamin.

Tạp chất B: Methyl 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoat.

Tạp chất C: Ethyl 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoat.

Tạp chất D: Acid 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất E: 2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid.

Tạp chất F: 1-ethyl-2-[(2-methoxy-5-sulfamoylbenzoyl)amino]methylpyrrolidin 1-oxid.

Tạp chất G: (*RS*)-*N*-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2-hydroxy-5-sulfamoylbenzamid.

Clorid

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml nước. Lọc qua phễu lọc xốp số 4. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 5 ml nước để thử.

Sắt

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

Nung 1,0 g chế phẩm trong chén sứ. Cho 1 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT), 3 ml nước và 0,1 ml acid nitric (TT) vào chén thu được. Đun nóng trên cách thủy vài phút. Chuyển dung dịch thu được vào ống nghiệm, tráng chén sứ bằng 4 ml nước. Tập trung nước rửa vào ống nghiệm và thêm nước vừa đủ 10 ml để thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1 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; 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 80 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 34,14 mg C₁₅H₂₃N₃O₄S.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG SULPIRID

Capsulae Sulpiridi

Là nang cứng chứa sulpirid.

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 sulpirid, C₁₅H₂₃N₃O₄S, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương đương 0,2 g sulpirid trong 20 ml methanol (TT), lắc 5 min, lọc

và bay hơi dịch lọc đến khô. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phù hợp với phổ hồng ngoại của sulpirid chuẩn.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 55,0 mg sulpirid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc để hòa tan hoàn toàn, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức, lắc đều. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 291 nm $\pm$ 1 nm. Dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ của dung dịch sulpirid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g sulpirid, hòa tan trong khoảng 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), siêu âm 5 min, thêm cùng dung môi cho đủ 100,0 ml, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,1 g sulpirid chuẩn, hòa tan trong khoảng 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), siêu âm 5 min, thêm cùng dung môi cho đủ 100,0 ml, trộn đều. Pha loãng 5,0 ml dịch này thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ của sulpirid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

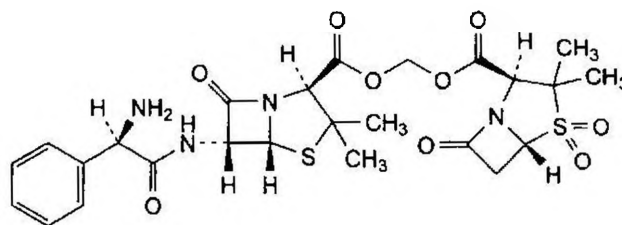
Thuốc chống loạn thần.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

SULTAMICILIN

Sultamicillinum



$C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$

P.t.l.: 594,7

Sultamicillin là methylen (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm được bán tổng từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong methanol.

Định tính

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

Góc quay cực riêng

Từ +190° đến +210°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản các dung dịch này không quá 6 h ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 4,68 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch A: Methanol (TT₁) - acetonitril (TT₁) (20 : 80).

Dung dịch B: Hòa tan 1,56 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước. Thêm 7,0 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch B - dung dịch A (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 35 ml dung dịch A và lắc siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và lắc siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg sultamicillin tosilat chuẩn trong 35 ml dung dịch A và lắc siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và lắc siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Phân tán 15 mg sultamicillin tosilat chuẩn trong 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,04 %

(TT) và lắng siêu âm khoảng 5 min. Thêm 20 ml dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,36 g/l và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch mẫu trắng.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 17,3 mg ampicilin trihydrat chuẩn (tạp chất C) và 15,0 mg sulbactam chuẩn (tạp chất A) trong nước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 5 mg sultamicilin chuẩn dùng định tính pic (chứa tạp chất G) trong 7,0 ml dung dịch A và lắng siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch B, trộn đều và lắng siêu âm trong khoảng 1 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	95 → 30	5 → 70
15 - 16	30	70
16 - 16,5	30 → 95	70 → 5
16,5 - 20	95	5

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3), (4) và (5).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo sultamicilin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất G. Thời gian lưu tương đối so với sultamicilin (thời gian lưu khoảng 9,3 min): Tạp chất A khoảng 0,41; acid ampicilin peniciloic khoảng 0,47; tạp chất B khoảng 0,50; tạp chất C khoảng 0,55; tạp chất D khoảng 0,94; tạp chất E khoảng 1,09; tạp chất F khoảng 1,26; tạp chất G khoảng 1,42.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

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

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 (4) (0,3 %).

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,3 %).

Tạp chất D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic sultamicilin 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 0,3 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

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

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

Ghi chú:

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

Tạp chất B: Acid 4-methylbenzensulfonic (acid p-toluensulfonic).

Tạp chất C: Acid (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (ampicilin).

Tạp chất D: Acid [[[(2R)-aminophenylacetyl]amino][(4S)-4-[[[(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetic (acid peniciloic của sultamicilin).

Tạp chất E: Metylen (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-6-[[[(2R)-[(1-methyl-4-oxopentyliden)amino]phenyl-acetyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2S,5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat.

Tạp chất F: Metylen (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-[[[(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (sultamicilin dimer).

Ethyl acetat

Không được quá 2,5 %.

Phương pháp sắc ký khí tiềm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 7,0 ml hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,200 g ethyl acetat (TT) trong 240 ml hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99), sau đó pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 7,0 ml với hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99).

Đậy ngay các lọ bằng nút cao su kín có phủ polytetrafluoroethylen và kẹp nắp nhôm bảo vệ. Lắc đều thu được dung dịch đồng nhất.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,32 mm), phủ lớp pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan* dày 1,8 μm hoặc 3,0 μm.

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Vận tốc tuyến tính: 35 cm/s.

Tỉ lệ chia dòng: 1 : 5.

Điều kiện tiêm pha hơi tĩnh:

Nhiệt độ cân bằng: 105 °C

Thời gian cân bằng: 45 min.

Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 110 °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

Thể tích tiêm: 1 ml.

Thời gian lưu tương đối so với dimethylformamid (thời gian lưu khoảng 14 min): Ethyl acetat khoảng 0,7.

Kim loại nặng

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml tiến hành thử theo phương pháp 2. Dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb được pha từ dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60).

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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

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

Tính hàm lượng phần trăm của sultamicilin ($C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$) trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$ trong sultamicilin tosilat chuẩn và nhân hàm lượng sultamicilin tosilat với 0,7752.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

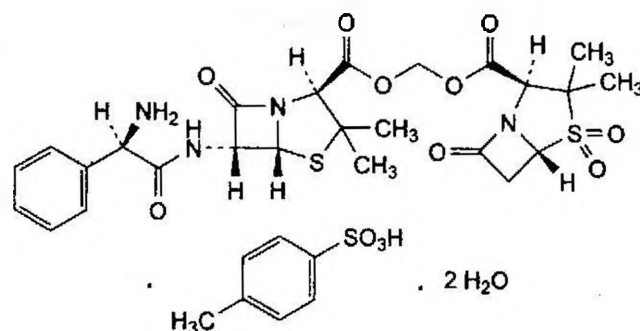
Thuốc ức chế enzym beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

SULTAMICILIN TOSILAT DIHYDRAT

Sultamicillini tosilas dihydricus



$C_{25}H_{30}N_4O_9S_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 2H_2O$

P.t.l: 803

Sultamicilin tosilat dihydrat là 4-methylbenzensulfonat của methylen (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-aminophenyl- acetyl]-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat dihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm được bán tổng từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi 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 sultamicilin tosilat chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +178° đến +195°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản các dung dịch này không quá 6 h ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Pha động A: Dung dịch *natri dihydrophosphat* (TT) 4,68 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: *Acetonitril* (TT₁).

Dung dịch A: Methanol (TT) - acetonitril (TT) (20 : 80).
Dung dịch B: Hòa tan 1,56 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước. Thêm 7,0 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch B - dung dịch A (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong 35 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg sultamicilin tosilat chuẩn trong 35 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Phân tán 15 mg chế phẩm trong 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,04 % (TT) và siêu âm khoảng 5 min. Thêm 20 ml dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,36 g/l và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 70,0 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 25 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch mẫu trắng.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 32,3 mg ampicilin trihydrat chuẩn (tạp chất B) và 7,0 mg sulbactam chuẩn (tạp chất A) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
 Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 μm).
 Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
 Nhiệt độ cột: 25 °C.
 Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
 Thể tích tiêm: 5 μl.
Cách tiến hành:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	95 → 30	5 → 70
15 - 16	30	70
16 - 16,5	30 → 95	70 → 5
16,5 - 20	95	5

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Thời gian lưu tương đối so với sultamicilin (thời gian lưu khoảng 9,3 min): Tạp chất A khoảng 0,41; acid ampicilin peniciloic khoảng 0,47; tosilat khoảng 0,50; tạp chất B khoảng 0,55; tạp chất C khoảng 0,94; tạp chất D khoảng 1,09; tạp chất F khoảng 1,23; tạp chất E khoảng 1,26; tạp chất G khoảng 1,42.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (2,0 %).

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 (4) (0,5 %).

Tạp chất C, D, E, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic sultamicilin 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 0,5 lần diện tích pic sultamicilin thu được 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 4 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (4,0 %).

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

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C: Acid [[[(2R)-aminophenylacetyl]amino][[(4S)-4-[[[(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetic (acid peniciloic của sultamicilin).

Tạp chất D: Metylen (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-6-[[[(2R)-[(1-methyl-4-oxopentyliden)amino]phenyl-acetyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2S,5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat.

Tạp chất E: Metylen bis[(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat] (sulbactam methylen ester).

Tạp chất F: Metylen (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-[[[(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (ampicilin sultamicilin amid).
 Tạp chất G: Metylen (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-[[[(2R)-aminophenylacetyl]amino][[(4S)-4-[[[(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]-carbonyl]oxy]methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetyl]amino]phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (sultamicilin dimer).

Ethyl acetat

Không được quá 2,0 %.

Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 7,0 ml hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,200 g ethyl acetat (TT) trong 240 ml hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99),

sau đó pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 7,0 ml với hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99).

Đặt ngay các lọ bằng nút cao su kín có phủ polytetrafluoroethylen và kẹp nắp nhôm bảo vệ. Lắc đều thu được dung dịch đồng nhất.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,32 mm) phủ lớp pha tĩnh poly(dimethyl)siloxan dày 1,8 µm hoặc 3,0 µm.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Vận tốc tuyến tính: 35 cm/s.

Tỉ lệ chia dòng: 1 : 5.

Điều kiện tiêm pha hơi:

Nhiệt độ cân bằng: 105 °C.

Thời gian cân bằng: 45 min.

Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 110 °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

Thể tích tiêm: 1 ml.

Thời gian lưu tương đối so với dimethylformamid (thời gian lưu khoảng 14 min): Ethyl acetat khoảng 0,7.

Kim loại nặng

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp methanol - acetonitril (40 : 60) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb được pha từ dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng hỗn hợp methanol - acetonitril (40 : 60).

Nước

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

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

Tính hàm lượng phần trăm của sultamicilin tosilat trong

chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$ trong sultamicilin tosilat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

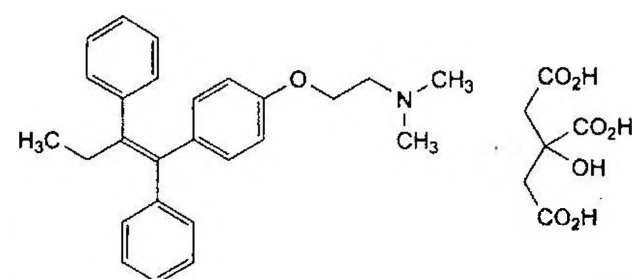
Thuốc ức chế enzyme beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

TAMOXIFEN CITRAT

Tamoxifen Citras



$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$

P.t.l: 563,6

Tamoxifen citrat là 2-[4-[(Z)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-N,N-dimethylethanamin dihydrogen 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, đa hình.

Tan trong methanol, khó tan trong nước và aceton.

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 tamoxifen citrat chuẩn. Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong aceton (TT), bay hơi đến khô và dùng cân để đo phổ mới.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với methanol (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 350 nm có hai hấp thụ cực đại ở 237 nm và 275 nm. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 237 so với độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm từ 1,45 đến 1,65.

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

Bàn mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Triethylamin - toluen (10 : 90)