

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:

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<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>S<sub>3</sub> trong sultamicilin tosilat chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

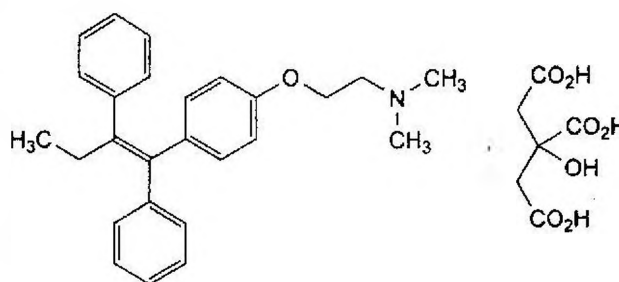
Thuốc ức chế enzym beta-lactamase.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

**TAMOXIFEN CITRAT**

*Tamoxifeni Citras*



C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO.C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

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<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO.C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>, 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 acetone.

**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 acetone (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 từ 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).

Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Triethylamin - toluen (10 : 90)

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

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hoà tan 10 mg tamoxifen citrat chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hoà tan 10 mg tamoxifen citrat chuẩn và 10 mg clomifen citrat chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Kiểm tra dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Trộn đều 40 thể tích *acetonitril* (TT) và 60 thể tích dung dịch chứa 0,09 % *natri dihydrophosphat* (TT) và 0,48 % *N,N*-dimethyloctylamin (TT), điều chỉnh pH đến 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha các dung dịch sau trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng ngay sau khi pha:

**Dung dịch thử:** Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 15 mg tamoxifen citrat chuẩn dùng cho thử hiệu năng trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

**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 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Cân bằng cột với pha động trong 30 min.

Thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của tamoxifen.

Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), sắc ký đồ thu được phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo tamoxifen citrat chuẩn dùng cho thử hiệu năng và pic tạp chất F phải được tách khỏi pic chính đến tận đường nền. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tạp chất F không nhỏ hơn 3.

**Yêu cầu:**

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tổng diện tích pic các tạp chất (trừ tạp chất A): Không được quá 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

và pic tương ứng với citrat (thời gian lưu khoảng 2,5 min).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 2-[4-[(*E*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin [(*E*)-isomer],

Tạp chất B: 1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1,2-diphenylbutan-1-ol,

Tạp chất C: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphenylethenyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin,

Tạp chất D: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphenylprop-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin,

Tạp chất E: 2-[2-[(*EZ*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin,

Tạp chất F: 2-[4-[(*Z*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-methyleneethanamin,

Tạp chất G: (2*RS*)-1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenylbutan-1-on,

Tạp chất H: 2-[4-[(*Z*)-1-[4-[(*RS*)-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]phenylmethyl]phenyl]-2-phenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 65 °C; 4 h 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 0,400 g chế phẩm trong 75 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) dùng dung dịch *naphtolbenzein* (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 56,36 mg C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

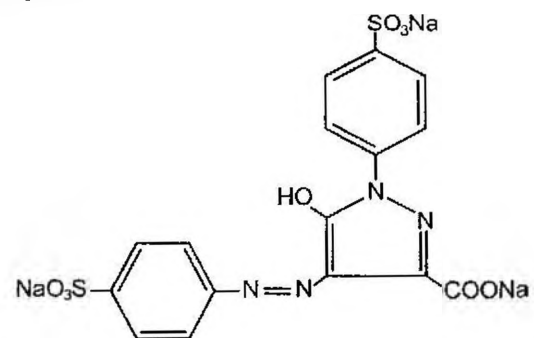
Thuốc chống ung thư đối kháng thụ thể estrogen.

### Chế phẩm

Viên nén.

## TARTRAZIN

### Tartrazinum



C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>

P.t.l: 534,4

Tartrazin là trinati hydroxy-5-(sulfonato-4-phenyl)-1-[(sulfonato-4-phenyl)azo]-4-1*H*-pyrazolcarboxylat-3, phải chứa ít nhất 85,0 %  $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột màu vàng cam sẫm. Dễ tan trong nước, ít tan trong ethanol, gần như không tan trong acetone và methylen clorid. Dung dịch 0,1 % (kl/tt) có màu vàng tươi.

### Định tính

A. Pha loãng 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch) thành 100 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 550 nm có hai hấp thụ cực đại ở 256 nm  $\pm$  5 nm và 430 nm  $\pm$  3 nm.

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 100 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 550 nm có hai hấp thụ cực đại ở 260 nm  $\pm$  5 nm và 396 nm  $\pm$  3 nm.

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

### Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

### Chất màu liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniác đậm đặc - nước - ethanol - *n*-butanol (10 : 25 : 25 : 50).

Dung môi hòa tan: Hỗn hợp nước - methanol (1 : 1).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40 mg chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg tartrazin chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng dung môi hòa tan.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), ngoài vết chính ra, không được có vết nào đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

### Chất chiết được bằng ether

Không được quá 0,5 %.

Cân chính xác 2,0 g chế phẩm (đã sấy trong chân không ở nhiệt độ 60 °C tới khối lượng không đổi) vào bình định mức màu nâu 200 ml, thêm ether khan (TT) vừa đủ đến vạch. Lắc cơ học trong 30 min, lọc. Lấy 100,0 ml dịch lọc, cho bay hơi đến khô trong chân không ở nhiệt độ 20 °C. Làm khô cặn trong bình hút ẩm tới khối lượng không đổi. Khối lượng cặn thu được không được quá 5 mg.

### Chất không tan trong nước

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 200 ml nước bằng cách đun nóng tới khoảng 90 °C. Để nguội, lọc qua phễu thủy tinh xấp số 4 đã được sấy khô ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Rửa cặn thu được với nước cho đến khi thu được dịch lọc không màu. Sấy cặn ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Khối lượng cặn thu được không được quá 4 mg.

### Amin thơm bậc nhất

Không được quá 40 phần triệu.

Hòa tan cặn thu được ở phần Chất chiết được bằng ether trong 10 ml toluen (TT). Lấy 2,5 ml dung dịch thu được, thêm 6 ml nước và 4 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT). Lắc mạnh, để yên cho tách lớp, loại bỏ lớp hữu cơ. Thêm vào pha nước 0,4 ml dung dịch natri nitrit 0,25 % mới pha. Lắc đều và để yên 1 min. Thêm 0,8 ml dung dịch amoni sulfamat 0,5 % và để yên 1 min. Thêm 2 ml dung dịch *N*-(1-naphthyl)-ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT). Để yên 1 h. Dung dịch không được đậm màu hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị bằng cách thay pha nước bằng hỗn hợp 1 ml dung dịch naphthylamin 0,001 % (TT), 5 ml nước và 4 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT).

### Crom hòa tan

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml nước bằng cách đun nóng tới khoảng 90 °C. Để nguội, thêm nước vừa đủ 25 ml, lọc qua phễu thủy tinh xấp số 4.

Các dung dịch chuẩn: Dùng dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT) để pha các dung dịch chuẩn 0,5 phần triệu, 1 phần triệu và 2 phần triệu.

Cách tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng crom, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Đo độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 357,9 nm. Từ độ hấp thụ đo được của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng crom hòa tan trong chế phẩm.

### Kim loại nặng

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

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

**Định lượng**

Cân chính xác khoảng 0,150 g chế phẩm đã sấy trong chân không ở nhiệt độ 60 °C tới khối lượng không đổi, hòa tan trong dung dịch amoni acetat 2 M (TT) mới pha và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng dung dịch amoni acetat 2 M (TT) mới pha. Pha dung dịch chuẩn tương tự trong cùng điều kiện, dùng khoảng 0,150 g tartrazin chuẩn đã sấy trong chân không ở nhiệt độ 60 °C tới khối lượng không đổi.

Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử có một hấp thụ cực đại ở khoảng bước sóng 426 nm, không lệch quá 5 nm so với bước sóng hấp thụ cực đại của dung dịch chuẩn đo trong cùng điều kiện. Đo độ hấp thụ của hai dung dịch tại bước sóng hấp thụ cực đại.

Tính hàm lượng C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> trong chế phẩm, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

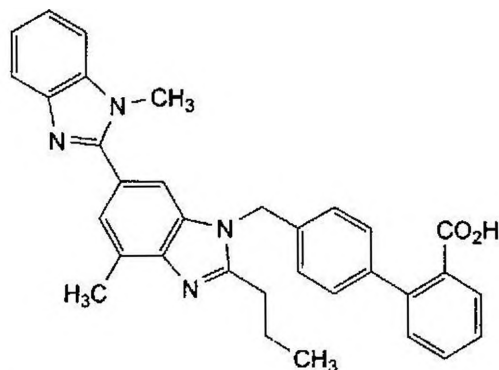
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Tá dược màu.

**TELMISARTAN**

*Telmisartanum*



C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

P.t.l: 514,6

Telmisartan là acid 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng nhạt, đa hình. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong methanol, hơi tan trong methylen clorid và tan trong dung dịch natri hydroxyd 1 M.

**Định tính**

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của telmisartan chuẩn. Nếu phổ thu được ở dạng rắn khác nhau thì hòa tan riêng

rẽ chế phẩm và telmisartan chuẩn trong ethanol khan (TT) nóng, bay hơi đến khô và ghi phổ mới của cần thu được.

**Màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V<sub>4</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Hòa tan 2,0 g kali dihydrophosphat (TT) và 3,5 g natri pentansulfonat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric 10 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml với nước.

*Pha động B:* Methanol (TT) - acetonitril (TT<sub>1</sub>) (20 : 80).

*Dung dịch thử:* Thêm vào 25 mg chế phẩm khoảng 5 ml methanol (TT) và 100 µl dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 50 ml với methanol (TT).

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

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan chất chuẩn có trong 1 lọ telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C, E và F) trong 2 ml methanol (TT).

*Dung dịch đối chiếu (3):* Thêm vào 5 mg telmisartan chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất D) khoảng 5 ml methanol (TT) và 100 µl dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 10 ml với methanol (TT).

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm) với kích thước lỗ xốp 10 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 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 - 3	70	30
3 - 28	70 → 20	30 → 80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A, B, C, E và F. Sử dụng sắc ký đồ kèm theo telmisartan chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính pic của tạp chất D. Thời gian lưu tương đối so với telmisartan (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống sắc ký đồ kèm theo telmisartan

chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic telmisartan ít nhất bằng 3,0.

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

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

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

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

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol.

Tạp chất B: Acid 4'-[[7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylic.

Tạp chất C: 1,1-dimethylethyl 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylat.

Tạp chất D: Chưa xác định.

Tạp chất E: Acid 1-[(2'-carboxybiphenyl-4-yl)methyl]-4-methyl-2-propyl-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic.

Tạp chất F: 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxamid.

**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 0,190 g chế phẩm trong 5 ml acid formic khan (TT). Thêm 75 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 25,73 mg C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT<sub>1</sub>).

**Chế phẩm**

Viên nén.

**VIÊN NÉN TELMISARTAN**

*Tabellae Telmisartani*

Là viên nén chứa telmisartan.

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 telmisartan**, C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch chuẩn.

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Hòa tan 0,5 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, thêm 2 ml triethylamin (TT), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng acid phosphoric (TT).

**Pha động B:** Acetonitril (TT).

**Dung môi pha mẫu:** Hòa 2 ml triethylamin (TT) trong 800 ml nước, thêm 200 ml methanol (TT).

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 100 mg telmisartan trong 100,0 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 45 min và lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch có chứa telmisartan chuẩn trong dung môi pha mẫu, nồng độ 0,005 mg/ml.

**Điều kiện sắc ký**

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

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 298 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 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	78	22
6	80	20
7	70	30
15	60	40
25	60	40
26	40	60
35	20	80
40	78	22

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý

thuyết không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, trên sắc ký đồ thu được, bất kỳ pic phụ nào không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %). 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 (0,05 %).

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm pH 7,5.

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Dung dịch đệm pH 7,5:* Hòa tan 13,61 g kali dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), thêm nước đến vừa đủ 1000 ml.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan khoảng 0,011 mg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 44 mg telmisartan chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng với methanol (TT) vừa đủ thể tích. Pha loãng dung dịch này với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan khoảng 0,011 mg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 296 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng telmisartan,  $C_{33}H_{30}N_4O_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{33}H_{30}N_4O_2$  trong telmisartan chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng telmisartan,  $C_{33}H_{30}N_4O_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước, thêm 2 ml triethylamin (TT) và chỉnh đến pH 2,4 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động:* Dung dịch đệm - acetonitril (60 : 40).

*Dung môi pha mẫu:* Hòa 2 ml triethylamin (TT) trong 800 ml nước, thêm 200 ml methanol (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 40 mg telmisartan chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

*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 40 mg telmisartan vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 45 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.

*Điều kiện sắc ký*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 298 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng của pic telmisartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng telmisartan,  $C_{33}H_{30}N_4O_2$ , trong mỗi viên dựa vào diện tích pic telmisartan thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{33}H_{30}N_4O_2$  trong telmisartan chuẩn.

#### Bảo quản

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

#### Loại thuốc

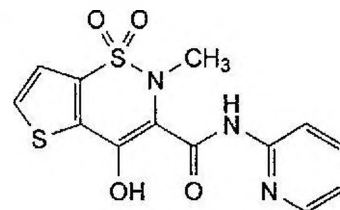
Đối kháng thụ thể angiotensin II (loại AT<sub>1</sub>).

#### Hàm lượng thường dùng

20 mg; 40 mg; 80 mg.

#### TENOXICAM

##### Tenoxicamun



$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

P.t.l: 337,4

Tenoxicam là 4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ , tính theo chế phẩm khan.

#### Tính chất

Bột kết tinh màu vàng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, rất ít tan trong ethanol khan, tan trong dung dịch acid và dung dịch kiềm.

#### Định tính

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

Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn ở trạng thái rắn có sự khác biệt thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ *methylen clorid (TT)*, bay hơi trên cách thủy đến khô, ghi phổ của cần mới thu được.

#### Độ trong của dung dịch

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

#### Tạp chất liên quan

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

**Pha động A:** Hỗn hợp *methanol (TT)* - nước (25 : 75), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

**Pha động B:** Hỗn hợp *methanol (TT)* - nước (75 : 25), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

**Hỗn hợp dung môi:** Hỗn hợp *acetonitril* - nước (1 : 1), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 35 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi, siêu âm và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 7 mg *pyridin-2-amin (TT)* (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam (chứa tạp chất B, G và H) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *cyanosilyl silica gel dùng cho sắc ký (3,5 μm)*.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	96	4
5 - 16	96 → 76	4 → 24
16 - 25	76	24

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B, G và H. Để định tính pic của tạp chất G và H, hai pic này có thể bị đảo thứ tự rửa giải,

phải so sánh chiều cao các pic này với các pic tương ứng trên sắc ký đồ được cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam.

Thời gian lưu tương đối so với tenoxicam (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất G khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,3.

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 H (hoặc tạp chất G nếu pic bị đảo thứ tự rửa giải) và pic của tenoxicam ít nhất là 1,3; độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của tạp chất H ít nhất là 1,3. Nếu cần, để đạt độ phân giải theo yêu cầu thì điều chỉnh pH của pha động trong khoảng từ 3,0 đến 3,4.

**Giới hạn:**

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,2, của tạp chất B với 2,0.

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

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

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

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Pyridin-2-amin.

Tạp chất B: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazine-3-carboxylat 1,1-dioxit.

Tạp chất C: N-methylthiophen-2-carboxamid.

Tạp chất D: N-methyl-N'-(pyridin-2-yl)-ethandiamid.

Tạp chất E: 2-Methylthio[2,3-d]isothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxit.

Tạp chất F: 4-Hydroxy-N,2-dimethyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazine-3-carboxamid 1,1-dioxit.

Tạp chất G: 4-Hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxit.

Tạp chất H: Acid 3-[(methylamino)sulfonyl]thiophen-2-carboxylic.

#### Kim loại nặng

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

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 5 ml dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

#### Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

#### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan* (TT). Thêm 70 ml *acid acetic khan* (TT). Định lượng bằng dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 33,74 mg  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ .

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau, kháng viêm.

**Chế phẩm**

Thuốc tiêm, viên nén.

**VIÊN NÉN TENOXICAM****Tabellae Tenoxicami**

Là viên nén chứa tenoxicam.

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 tenoxicam**,  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ , từ 92,5 % 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 F<sub>254</sub>.*

*Dung môi triển khai: Acid formic khan - aceton - dicloromethan (4 : 30 : 70).*

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 20 mg tenoxicam, thêm 20 ml *dicloromethan* (TT), lắc siêu âm 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch phía trên.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong *dicloromethan* (TT).

*Cách tiến hành:* Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với pic tenoxicam 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 phosphat pH 6,8.

*Dung dịch đệm phosphat pH 6,8:* Hòa tan 6,8 g kali *dihydrophosphat* (TT) trong 500 ml nước, thêm 23 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng thành 1000 ml với nước và điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 368 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch tenoxicam chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng tenoxicam,  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ , được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$  trong tenoxicam chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % (Q) lượng tenoxicam 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:* Hòa tan 0,12 g natri lauryl sulfat (TT) trong 700 ml *methanol* (TT), trộn với 1000 ml dung dịch kali *dihydrophosphat 0,05 M* (TT) và điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric* (TT).

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng viên chứa khoảng 0,1 g tenoxicam với 100 ml *acetonitril 50 %* trong 70 min, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, hút 5 ml dung dịch trong phía trên pha loãng thành 20 ml với pha động, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) nhồi pha tĩnh B (Cột Nucleosil C8, 5 µm là thích hợp) và tiền cột nhồi pha tĩnh B (10 µm).

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Cân bằng cột với pha động trong 3 h.

Tiến hành sắc ký lần lượt với các dung dịch trên.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có bất kỳ pic phụ nào có diện tích lớn hơn pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn bốn lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

*Dung dịch thử:* Lắc 10 viên chế phẩm với 200 ml *acetonitril 50 %* trong 70 min, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch trong ở phía trên với pha động để được dung dịch có nồng độ tenoxicam khoảng 0,025 % và lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Pha dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong *acetonitril 50 %*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 20,0 ml bằng pha động.



**Cách tiến hành:**

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 tenoxicam trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tenoxicam, C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, trong viên dựa theo diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> trong tenoxicam chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

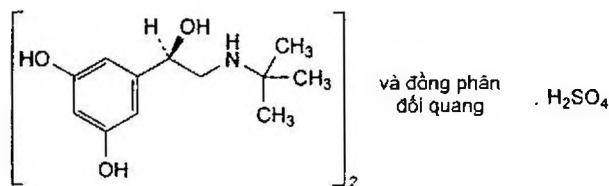
Thuốc chống viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg, 20 mg.

**TERBUTALIN SULFAT**

*Terbutalini sulfas*



(C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

P.t.i: 548,7

Terbutalin sulfat là bis[(1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol] sulfat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Đa hình. Dễ tan trong nước, khó 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 terbutalin sulfat chuẩn. Nếu phổ đo được ở trạng thái rắn của chế phẩm và terbutalin sulfat chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong một lượng nhỏ *methanol không có aldehyd (TT)*, bốc hơi đến khô, ghi phổ của cần thu được.

B. 5 ml dung dịch S ở mục Giới hạn acid phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ở bước sóng 400 nm (dùng cốc đo 1 cm) không lớn hơn 0,11 (Phụ lục 4.1)

**Giới hạn acid**

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10 ml dung dịch S. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 1,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

**Góc quay cực**

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm amoni format 0,05 M: Hòa tan 3,15 g amoni format (TT) trong 980 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng cách thêm khoảng 8 ml acid formic khan (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Hòa tan 4,23 g natri hexansulfonat (TT) trong 770 ml dung dịch đệm amoni format 0,05 M và thêm 230 ml methanol (TT), trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 75,0 mg chế phẩm, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 7,5 mg tạp chất C chuẩn của terbutalin và 22,5 mg terbutalin sulfat chuẩn 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.

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

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với thời gian bằng 6 lần thời gian lưu của terbutalin.

Thời gian lưu của tạp chất C khoảng 9 min, của terbutalin khoảng 11 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic terbutalin ít nhất bằng 2,0. Điều chỉnh pha động nếu cần, giảm tỷ lệ methanol làm tăng thời gian lưu.

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

Tạp chất C không được có diện tích lớn hơn hai lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,02 %).

Ghi chú:

Tạp chất C: 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino] ethanon.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

### Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 70 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 54,87 mg C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

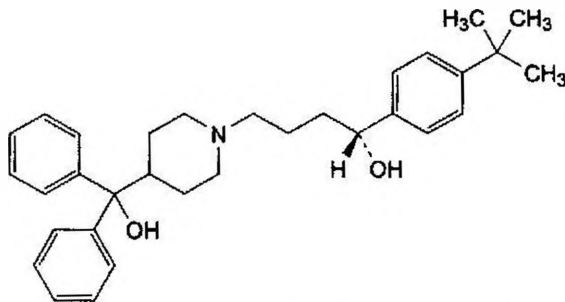
Kích thích beta<sub>2</sub> giao cảm, thuốc giãn phế quản.

### Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

## TERFENADIN

### Terfenadinum



và đồng phân đối quang

C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>

P.t.l: 471,7

Terfenadin là (1RS)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl) piperidin-1-yl]butan-1-ol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh đa hình trắng. Rất ít tan trong nước và trong acid hydrochloric loãng, dễ tan trong dicloromethan, tan trong methanol.

### 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 terfenadin chuẩn.

B. Điểm chảy từ 146 °C đến 152 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 259 nm và hai vai tại 253 nm và 270 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) tại 259 nm từ 13,5 đến 14,9.

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

Bản mỏng: Silica gel HF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan (10 : 90).

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha loãng 600 ml acetonitril (TT) thành 1000 ml bằng dung dịch đệm phosphat diethylamoni pH 6,0 (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 15 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,1 g kali iodid (TT) trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 15 mg tạp chất chuẩn A của terfenadin trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

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 217 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Tiêm riêng biệt mỗi dung dịch trên. Tiến hành sắc ký gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic terfenadin và pic tạp chất A lớn

hơn 5,0 và hệ số dung lượng của terfenadin lớn hơn 2,0. Xác định hệ số dung lượng với thành phần không lưu giữ là kali iodid.

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

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

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 2,5 % diện tích của pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: (1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, áp suất không quá 0,5 kPa).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong *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 47,17 mg  $C_{32}H_{41}NO_2$ .

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin  $H_1$ , kháng histamin.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN TERFENADIN

### *Tabellae Terfenadini*

Là viên nén chứa terfenadin.

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 terfenadin**,  $C_{32}H_{41}NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lắc một lượng bột viên chứa 0,2 g terfenadin với 20 ml *dichloromethan* (TT), thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) và tiếp tục lắc, để tách lớp và lấy lớp *dichloromethan*. Rửa lớp *dichloromethan* bằng 10 ml *nước*, lắc với 2 g *natri sulfat khan* (TT) và lọc. Thêm 0,2 ml dịch

lọc vào 0,3 g *kali bromid* (TT) trong cối, dùng chày trộn đều, làm ẩm để loại dung môi và chuẩn bị đĩa nén từ hỗn hợp thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của terfenadin.

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

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

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

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc, nếu cần, bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để được dung dịch terfenadin có nồng độ khoảng 0,006 %.

*Dung dịch chuẩn:* Pha loãng 1 thể tích của dung dịch terfenadin chuẩn 0,06 % trong *methanol* (TT) thành 10 thể tích bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.

Tính hàm lượng của terfenadin,  $C_{32}H_{41}NO_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{32}H_{41}NO_2$  của terfenadin chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % (Q) lượng terfenadin,  $C_{32}H_{41}NO_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Tạp chất A

Không được quá 0,2 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng bột viên chứa 0,15 g terfenadin trong 75 ml pha động, siêu âm 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng đến 100 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch chứa 0,0003 % tạp chất A chuẩn của terfenadin, 1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on, trong pha động.

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch chứa hỗn hợp 1 thể tích dung dịch thử và 9 thể tích dung dịch 0,015% tạp chất A chuẩn của terfenadin trong pha động.

Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.

Tiêm lần lượt các dung dịch trên và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin.

Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic terfenadin và tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải ít nhất bằng 5,0.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với tạp chất A của terfenadin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, có thể có các pic tá được với thời gian lưu dài.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Lấy 3 thể tích acetonitril (TT) pha loãng thành 5 thể tích với dung dịch đệm phosphat diethylamoni pH 6,0 (TT).

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,15 g terfenadin, thêm 75 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch chứa 0,15 % terfenadin chuẩn trong pha động.

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch chứa 0,015 % terfenadin chuẩn và 0,015 % tạp chất A chuẩn của terfenadin trong pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (5 μm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tiêm lần lượt các dung dịch trên và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic terfenadin và pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải ít nhất là 5,0. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử có thể có các pic tá được với thời gian lưu dài.

Tính hàm lượng của terfenadin, C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub> của terfenadin chuẩn.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

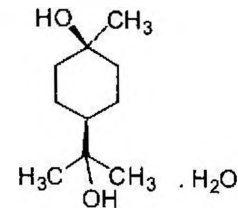
Thuốc đối kháng thụ thể histamin H<sub>1</sub>, thuốc kháng histamin.

### Hàm lượng thường dùng

60 mg.

### TERPIN HYDRAT

*Terpinum hydratum*



C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O

P.t.l: 190,3

Terpin hydrat là cyclohexan methanol, 4-hydroxy-α,α,4-trimethyl monohydrat hay p-menthan 1, 8-diol monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Tinh thể trong suốt, không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi. Sấy cẩn thận ở 100 °C, chế phẩm sẽ thăng hoa và tạo thành những tinh thể hình kim. Để ở không khí nóng và khô, chế phẩm sẽ dần dần bị mất nước kết tinh và nhiệt độ nóng chảy giảm. Hơi tan trong nước, tan trong nước nóng và ethanol 96 %, dễ tan trong ethanol 96 % nóng, hơi tan trong ether, cloroform.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

B. Điểm chảy: 115 °C đến 117 °C (Phụ lục 6.7). Đun nóng dung cụ tới 110 °C rồi mới cho ống mao quản vào và tiếp tục đun nóng với tốc độ 4 °C đến 6 °C trong 1 min.

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

D. Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm (1/50), đun nóng rồi cho thêm vài giọt acid sulfuric đậm đặc (TT). Dung dịch sẽ bị vẩn đục và có mùi thơm của terpineol.

E. Nhỏ vào 0,01 g chế phẩm khoảng 5 giọt dung dịch sát (III) clorid trong ethanol (TT), đem bốc hơi đến khô trong chén sứ, sẽ thấy xuất hiện cùng một lúc ở các chỗ khác nhau trong chén những màu đỏ son, tím và lục.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

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

### Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Lượng dung dịch acid hydrochloric 0,02 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

**Tạp chất liên quan**

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Cloroform - ethyl acetat* (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,25 g terpin hydrat 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)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Để nguội bản mỏng sau khi sấy, phun dung dịch vanilin 1 % trong acid sulfuric (TT). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào khác với vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

**Nước**

Từ 8,0 % đến 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan một lượng chính xác biphenyl trong *cloroform (TT)* để được dung dịch chứa khoảng 20 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 170 mg chế phẩm, hòa tan bằng 5 ml *ethanol 96 % (TT)* trong bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm *cloroform (TT)* đến vạch.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 170 mg terpin hydrat chuẩn, hòa tan bằng 5 ml *ethanol 96 % (TT)* trong bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm *cloroform (TT)* đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ hoặc thủy tinh (1,2 m  $\times$  3,5 mm) được nhồi diatomit đã rửa acid đến trung tính và đã silan hóa (*chromosorb AW - 80 - 100 mesh*) (TT) với 6 % chất hấp phụ *dimethylpolysiloxan dùng cho sắc ký khí (TT)*.

Khí mang là nitơ dùng cho sắc ký khí (TT) với lưu lượng cần thiết để đạt được thời gian lưu của terpin khoảng 7 min và của biphenyl khoảng 11 min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột ở 120 °C, nhiệt độ của buồng tiêm và detector ở 260 °C.

Thể tích tiêm: 1  $\mu$ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Độ phân giải giữa pic terpin và biphenyl không được nhỏ hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương

đối giữa các lần tiêm nhắc lại không được lớn hơn 2,0 %. Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng  $C_{10}H_{20}O_2$  theo tỷ lệ diện tích giữa pic của terpin và chuẩn nội có được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

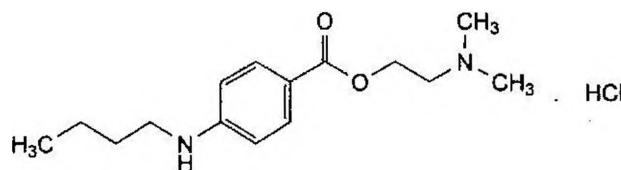
Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Tăng tiết dịch khí quản (long đờm).

**Chế phẩm**

Thường được kết hợp trong các chế phẩm trị ho như: Viên uống terpin benzoat, viên uống terpin codein.

**TETRACAIN HYDROCLORID*****Tetracaini hydrochloridum***

$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

P.t.l: 300,8

Tetracain hydroclorid là 2-(dimethylamino)ethyl-4-(butylamino) benzoat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 148 °C hoặc chảy ở khoảng 134 °C và 139 °C tương ứng với hai dạng tinh thể khác nhau. Hỗn hợp của các dạng này có điểm chảy trong khoảng 134 °C đến 147 °C.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Thêm 1 ml dung dịch amoni thiocyanat (TT) vào 10 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), tủa kết tinh màu trắng được tạo thành. Tủa này sau khi kết tinh lại từ nước và sấy khô ở 80 °C trong 2 h thì chảy ở khoảng 131 °C.

C. Thêm 0,5 ml acid nitric bốc khói (TT) vào 5 mg chế phẩm. Bốc hơi đến khô trên cách thủy, để nguội và hòa tan cần trong 5 ml aceton (TT). Thêm 1 ml dung dịch kali hydroxyd 0,1 M trong ethanol (TT), màu tím xuất hiện.

D. Dung dịch S cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

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

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

**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 ở 2 °C đến 8 °C.

*Pha động A:* hòa tan 1,36 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước, thêm 0,5 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

*Pha động B:* Acetonitril (TT).

*Hỗn hợp dung môi:* Acetonitril - nước (20 : 80).

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

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng 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 tetracain chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong 1 lọ chuẩn trong 2 ml hỗn hợp dung môi.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 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 - 3	80	20
3 - 18	80 → 40	20 → 60
18 - 23	40	60

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tetracain 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, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với tetracain (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 1,7; tạp chất C khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tetracain và pic của tạp chất B ít nhất là 5,0.

*Giới hạn:*

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,6; tạp chất C với 0,7.

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 (1) (0,05 %).

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

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

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

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

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Acid 4-aminobenzoic.

Tạp chất B: Acid 4-(butylamino)benzoic.

Tạp chất C: Methyl 4-(butylamino)benzoat.

**Kim loại nặng**

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

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp 1.

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

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 5,0 ml dung dịch acid hydroloric 0,01 N (CD).

Tiến hành định lượng theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) đã tiêu thụ giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 30,08 mg C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

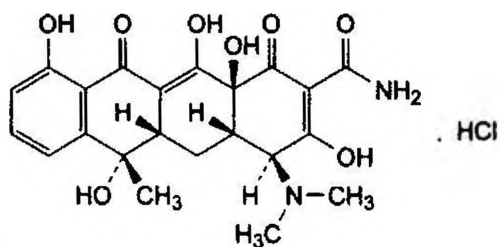
Gây tê tại chỗ.

**Chế phẩm**

Thuốc tiêm, kem, dung dịch dùng tại chỗ.

**TETRACYCLIN HYDROCLORID**

*Tetracyclini hydrochloridum*



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$

P.t.l: 480,9

Tetracyclin hydroclorid là (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid, phải chứa từ 95,0% đến 102,0%  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu vàng. Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong aceton, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và carbonat. Dung dịch trong nước bị đục khi để yên do tạo thành kết tủa tetracyclin.

**Định tính**

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

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

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

*Dung dịch thử:* Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 10 ml methanol (TT).

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

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

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ dung dịch thử phải tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí 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. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào khoảng 2 mg chế phẩm, màu đỏ tím tạo thành. Thêm 2,5 ml nước, dung dịch chuyển sang màu vàng.

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

**pH**

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT), pH của dung dịch thu được phải từ 1,8 đến 2,8 (Phụ lục 6.2)

**Góc quay cực riêng**

Phải từ  $-240^\circ$  đến  $-255^\circ$  tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Cân 80,0 g tert-butanol (TT) vào một cốc có mỏ, chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml, tráng cốc với 200 ml nước. Thêm 100 ml dung dịch dikali hydrophosphat 3,5% đã được điều chỉnh pH đến 9,0 với dung dịch acid phosphoric 2 M (TT); 200 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 1,0 % đã được điều chỉnh đến pH 9,0 với dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và 10 ml dung dịch natri edetat 4,0 % đã được điều chỉnh đến pH 9,0 với dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm nước vừa đủ 1000,0 ml, lọc và đuổi khí.

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

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

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 15,0 mg 4-epitetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Hòa tan 10,0 mg anhydrotetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (4):* Hòa tan 10,0 mg 4-epianhydro tetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

*Dung dịch đối chiếu (6):* Trộn 20,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 10,0 ml dung dịch đối chiếu (3) và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (4), pha loãng thành 200,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

*Dung dịch đối chiếu (7):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 50,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: 60  $^\circ$ C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (5), dung dịch đối chiếu (6) và dung dịch đối chiếu (7).

Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic của tạp chất A (4-epitetracyclin, pic thứ nhất) và tetracyclin (pic thứ hai) ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic tetracyclin và pic của tạp chất D (4-epianhydrotetracyclin, pic thứ ba) ít nhất là 8,0. Điều chỉnh nồng độ của *tert*-butanol trong pha động nếu cần thiết. Tỷ số tín hiệu/độ nhiễu: Ít nhất phải bằng 3 đối với pic chính của dung dịch đối chiếu (7). Hệ số đối xứng: Không được lớn hơn 1,25 đối với pic của tetracyclin trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (5).

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

Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (6) (3,0%)

Diện tích pic của tạp chất B (nằm ở đuôi của pic chính) không được lớn hơn một nửa diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (1,5%).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C (anhydrotetracycline) không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất C trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (6) (0,5%).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,5%).

#### Kim loại nặng

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

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,5 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 2,0% (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 670 Pa, 3 h).

#### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

#### Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 0,5 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các điều kiện sắc ký giống như phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid ( $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ ) dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ tetracyclin hydroclorid trong dung dịch đối chiếu.

#### Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn.

#### Nhãn

Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn.

#### Loại thuốc

Kháng sinh.

#### Chế phẩm

Nang, viên nén, mỡ tra mắt.

### NANG TETRACYCLIN HYDROCLORID

#### *Capsulae Tetracyclini hydrochloridi*

Là nang cứng chứa tetracyclin hydroclorid.

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

**Hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ ,** từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

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

#### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 0,1 g bột thuốc trong nang ở 60 °C, dưới áp suất không quá 5 mmHg, trong 3 h).

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy. Giữ cho khoảng cách giữa cánh khuấy và đáy bình là  $(45 \pm 5)$  mm.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 60 min đối với viên dưới 500 mg, 90 min đối với viên từ 500 mg trở lên.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch tetracyclin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , được hòa tan từ nang dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 80,0 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong thời gian thử quy định.

#### Giới hạn 4-epianhydrotetracyclin

Không được quá 3,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).



**Pha động, dung môi pha loãng và điều kiện sắc ký** thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml. **Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn trên và so sánh với sắc ký đồ của dung dịch thử ở phần Định lượng.

Tính hàm lượng % của 4-epianhydrotetracyclin so với lượng tetracyclin hydroclorid có trong nang dựa vào diện tích pic 4-epianhydrotetracyclin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ 4-epianhydrotetracyclin của dung dịch chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 3 M.

**Dung môi pha loãng:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng đã cân chính xác chất chuẩn tetracyclin hydroclorid với dung môi pha loãng và pha loãng từng bước với cùng dung môi để thu được dung dịch có chứa khoảng 0,5 mg/ml.

**Dung dịch thử:** 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 khoảng 50 mg tetracyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 50 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Để nguội, pha loãng tới định mức với dung môi pha loãng và lọc.

**Dung dịch phân giải:** Chuẩn bị một dung dịch trong dung môi pha loãng có chứa 100 µg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 25 µg chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin trong 1 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (10 µm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (5 µm đến 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 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 phân giải, thời gian lưu tương đối của 4-epianhydrotetracyclin là 0,9 và tetracyclin là 1,0, hệ số phân giải giữa pic 4-epianhydrotetracyclin và tetracyclin là không dưới 1,2.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn trong đối của diện tích pic tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , trong nang dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

250 mg (250 000 IU); 500 mg (500 000 IU).

## THUỐC MỠ TRA MẮT TETRACYCLIN HYDROCLORID

### *Unguentum Tetracyclini hydrochloridi*

Là thuốc mỡ dùng tra mắt, chứa tetracyclin hydroclorid với tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" mục "Thuốc mỡ tra mắt" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ ,** từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Thuốc mỡ màu vàng nhạt đồng nhất, có độ mềm thích hợp, dính được vào niêm mạc và da khi bôi, không tách lớp ở điều kiện bình thường, không chảy lỏng ở 37 °C.

### Định tính

A. Lấy khoảng 5 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm khoảng 5 ml nước, đun cách thủy cho tan hết tá dược, khuấy đều bằng một đũa thủy tinh. Để nguội và làm lạnh trong nước đá để cho lớp tá dược đông lại. Gạn lấy lớp nước (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dung dịch A cho vào một bát sứ, bốc hơi trên cách thủy cho tới khô. Thêm 1 giọt đến 2 giọt acid sulfuric đậm đặc (TT) sẽ có màu đỏ tím. Thêm 1 giọt dung dịch sắt (III) clorid 3 % (TT), màu sẽ chuyển thành nâu hoặc đỏ nâu.

Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống nghiệm, thêm 1 giọt dung dịch acid nitric 32 % (TT) và vài giọt dung dịch bạc nitrat 2 % (TT), sẽ xuất hiện tủa trắng.

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

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

**Pha động:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều

chính pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng *dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 3 M*.

*Dung môi pha loãng: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).*

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng tetracyclin hydroclorid chuẩn, hòa tan trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1 mg/ml. Pha loãng 6,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,1 g tetracyclin hydroclorid, cho vào một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 20 ml *cyclohexan (TT)*, lắc kỹ. Tiếp tục thêm 35 ml *methanol (TT)*, siêu âm trong 20 min. Gan, lọc dung dịch vào một bình định mức 100 ml. Tráng bình nón với 40 ml *methanol (TT)*, lọc vào bình định mức, thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *dung môi pha loãng*. Trộn đều.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (10 μm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (5 μm đến 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 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 đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , trong chế phẩm thử dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

### Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

1 %.

## VIÊN NÉN TETRACYCLIN HYDROCLORID

### *Tabellae Tetracyclini hydrocloridi*

Là viên nén chứa tetracyclin 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 tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ ,** từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

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

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 0,100 g bột viên ở 60 °C, dưới áp suất không quá 5 mmHg trong 3 h).

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy. Giữ cho khoảng cách giữa cánh khuấy và đáy bình là (45 ± 5) mm.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 60 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch tetracyclin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , được hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

*Yên cầu:* Không được ít hơn 80,0 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

### Giới hạn 4-epianhydrotetracyclin

Không được quá 3,0 %.

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

*Pha động, dung môi pha loãng và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.*

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 μg/ml.

*Cách tiến hành:* Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn trên và so sánh với sắc ký đồ của dung dịch thử ở phần Định lượng. Tính hàm lượng % của 4-epianhydrotetracyclin so với lượng tetracyclin hydroclorid có trong viên dựa vào diện tích pic 4-epianhydrotetracyclin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ 4-epianhydrotetracyclin của dung dịch chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5).*

Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng *dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 3 M*.

*Dung môi pha loãng: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).*

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng đã cân chính xác tetracyclin hydroclorid chuẩn với dung môi pha loãng và pha loãng từng bước với cùng dung môi để thu được dung dịch có chứa khoảng 0,5 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 với khoảng 50 mg tetracyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 50 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Để nguội, pha loãng tới định mức với dung môi pha loãng và lọc.

*Dung dịch phân giải:* Chuẩn bị một dung dịch trong dung môi pha loãng có chứa 100 µg tetracyclin hydroclorid và 25 µg chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong 1 ml.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (10 µm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tinh phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của 4-epianhydrotetracyclin là 0,9 và tetracyclin là 1,0. Hệ số phân giải giữa pic 4-epianhydro tetracyclin và tetracyclin là không dưới 1,2.

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 tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , trong viên dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

#### Bảo quản

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

#### Loại thuốc

Kháng sinh.

#### Hàm lượng thường dùng

0,125 g (125 000 IU); 0,25 g (250 000 IU).

## THAN HOẠT TÍNH

### *Carbo activatus*

Than hoạt tính là chất có khả năng hấp phụ cao, thu được từ quá trình than hóa thích hợp các chất có nguồn gốc thực vật.

#### Tính chất

Bột nhẹ, màu đen, rất xốp. Thực tế không tan trong các dung môi thông thường.

#### Định tính

A. Khi đốt đến nóng đỏ, chế phẩm cháy chậm và không thành ngọn lửa.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Khả năng hấp phụ.

*Dung dịch S:* Lấy 2,0 g chế phẩm vào một bình nón nút mài, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Đun sôi nhẹ dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 1 h, lọc và rửa phễu lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Gộp dịch lọc và nước rửa rồi bốc hơi đến khô trên cách thủy, hòa tan cân trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

#### Giới hạn acid - kiềm

Thêm 40 ml nước vào 2,0 g chế phẩm và đun sôi trong 5 min. Để nguội, hoàn lại thể tích ban đầu bằng nước không có carbon dioxide (TT) và lọc. Bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Thêm vào 10 ml dịch lọc 0,25 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* và 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (CĐ)*, dung dịch phải có màu xanh. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 0,75 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (CĐ)*.

#### Chất tan trong acid

Không được quá 3 %.

Thêm 25 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* vào 1,0 g chế phẩm và đun sôi trong 5 min. Lọc nóng qua phễu lọc thủy tinh xốp số 10 và rửa bằng 10 ml nước nóng. Gộp dịch chiết và nước rửa, bốc hơi đến khô trên cách thủy, thêm vào cân 1 ml *acid hydrocloric (TT)*, bốc hơi lại đến khô và sấy cân đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cân không được quá 30 mg.

#### Chất màu tan trong kiềm

Thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* vào 0,25 g chế phẩm và đun sôi trong một min. Để nguội, lọc và pha loãng dịch lọc thành 10 ml bằng nước. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu mẫu VL<sub>4</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

#### Chất tan trong ethanol

Không được quá 0,5 %.

Thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* vào 2,0 g chế phẩm và đun sôi dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 10 min. Lọc ngay, để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Dịch lọc này không được có màu đậm hơn màu mẫu V<sub>6</sub> hoặc VN<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Bốc hơi 40 ml

dịch lọc đến khô và sấy cân đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cân không được quá 8 mg.

#### Chất huỳnh quang

Chiết 10,0 g chế phẩm với 100 ml cyclohexan (TT) trong 2 h trong bộ chiết Soxhlet. Lấy phần dung dịch và pha loãng thành 100 ml bằng cyclohexan (TT). Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Huỳnh quang của dung dịch này không được đậm hơn dung dịch chứa 83 µg quinin trong 1000 ml dung dịch acid sulfuric 0,005 M (CĐ) được quan sát trong cùng điều kiện.

#### Sulfid

Lấy 1,0 g chế phẩm vào trong một bình nón, thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và 20 ml nước. Đun đến sôi. Khí giải phóng ra không được làm giấy tím chỉ acetat (TT) chuyển thành màu nâu.

#### Đồng

Không được quá 25 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng dung dịch đồng mẫu 0,1 % Cu (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 325,0 nm, sử dụng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

#### 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: Dùng dung dịch S.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, sử dụng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Tùy thuộc vào máy, có thể sử dụng vạch ở bước sóng 217,0 nm.

#### Kẽm

Không được quá 25 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 214,0 nm, sử dụng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

#### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 g; 120 °C; 4 h).

#### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

#### Khả năng hấp phụ

Lấy 0,300 g chế phẩm vào trong một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 25,0 ml dung dịch mới pha có chứa 0,5 g phenazon (TT) trong 50 ml nước. Lắc kỹ trong 15 min. Lọc và bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 1,0 g kali bromid (TT), 20 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT), chuẩn độ bằng dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ) đến khi mất màu đỏ. Gắn điểm kết thúc chuẩn độ, chuẩn độ chậm (1 giọt trong 15 s). Song song tiến hành làm mẫu trắng, dùng 10,0 ml dung dịch phenazon ở trên.

Tính khối lượng phenazon đã được hấp phụ bởi 100 g than hoạt tính theo công thức:

$$\frac{2,353 \times (a - b)}{m}$$

Trong đó:

a là số ml dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ) đã dùng cho mẫu trắng.

b là số ml dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ) đã dùng cho mẫu thử.

m là khối lượng chế phẩm tính ra gam.

100 g than hoạt tính (tính theo chế phẩm đã làm khô) hấp phụ không ít hơn 40 g phenazon.

#### Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10<sup>3</sup> CFU/g, xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

#### Bảo quản

Trong chai lọ kín.

#### Loại thuốc

Chất hấp phụ.

#### THEOPHYLIN

##### Theophyllinum



C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

P.t.l.: 180,2

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O

P.t.l.: 198,2

Theophyllin là 1,3-dimethyl-3,7 dihydro-1H-purin-2,6-dion ở dạng ngậm một phân tử nước hoặc khan, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, tính theo chế phẩm khan với dạng ngậm nước và tính theo chế phẩm đã làm khô với dạng khan.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm, amoniac và các acid vô cơ.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm (nếu chế phẩm ngâm nước thì sấy ở 100 °C đến 105 °C trước khi đo) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của theophylin chuẩn.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của chế phẩm sau khi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, ở trong khoảng 270 °C đến 274 °C.

C. Đun 10 mg chế phẩm với 1,0 ml *dung dịch kali hydroxyd* 36 % trong cách thủy ở 90 °C trong 3 min, sau đó thêm 1,0 ml *dung dịch acid sulfanilic đã được diazo hóa (TT)*. Màu đỏ xuất hiện chậm. Thực hiện một mẫu trắng.

D. Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô (với dạng khan) và phép thử Nước (với dạng ngâm nước).

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

*Dung dịch S*: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng, để nguội và pha loãng thành 75 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**

Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 50 ml *dung dịch S*, *dung dịch* có màu đỏ. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để chuyển *dung dịch* sang màu vàng không quá 1,0 ml.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Acetonitril dùng cho sắc ký - *dung dịch A* (7 : 93).

*Dung dịch A*: *Dung dịch natri acetat (TT)* 0,136 % có chứa *acid acetic băng (TT)* 5,0 ml/L.

*Dung dịch thử*: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 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 10 mg *theobromin (TT)* trong pha động, thêm 5 ml *dung dịch thử* và pha loãng thành 100 ml bằng pha động. Pha loãng 5 ml *dung dịch thu được* thành 50 ml bằng pha động.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (7 μm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 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 theophylin.

Thời gian lưu tương đối so với theophylin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 2,5.

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

*Giới hạn*:

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

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

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

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

*Ghi chú*:

Tạp chất A: 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (caffein).

Tạp chất B: 3-methyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

Tạp chất C: N-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro pyrimidin-5-yl)formamid.

Tạp chất D: N-methyl-5-(methylamino)-1H-imidazol-4-carboxamid (theophylidin).

Tạp chất E: 1,3-dimethyl-7,9-dihydro-1H-purin-2,6,8(3H)-trion.

Tạp chất F: 7-(2-hydroxyethyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (etofylin).

**Kim loại nặng**

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

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

**Mất khối lượng do làm khô**

(Áp dụng với chế phẩm dạng khan).

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

**Nước**

Áp dụng với chế phẩm dạng ngâm nước.

Từ 8,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,150 g chế phẩm dạng khan hoặc 0,160 g chế phẩm dạng ngâm nước trong 100 ml *nước*, thêm 20 ml

## VIÊN NÉN THEOPHYLIN

dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) và lắc. Thêm 1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT<sub>1</sub>). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 18,02 mg C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Ức chế phosphodiesterase không chọn lọc; Giãn phế quản.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN THEOPHYLIN

### Tabellae Theophyllini

Là viên nén chứa theophyllin.

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 theophyllin**, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic theophyllin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.  
B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng 0,2 g theophyllin với 10 ml hỗn hợp gồm 60 thể tích cloroform (TT) và 40 thể tích methanol (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Cán thu được phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với nước (nếu cần), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 272 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch theophyllin chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử, pha trong nước.

Tính hàm lượng theophyllin được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> của theophyllin chuẩn.

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

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (75 : 25). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

## DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg theophyllin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 1 ml methanol (TT), lắc đều và thêm 50 ml nước. Lắc siêu âm 10 min để hòa tan, pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch theophyllin chuẩn 0,01 % trong nước.

**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 270 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 chuẩn. Hệ số đối xứng của pic theophyllin 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<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic theophyllin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> của theophyllin chuẩn.

### Bảo quản

Đựng trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.

### Hàm lượng thường dùng

100 mg.

## THIAMIN HYDROCLORID

### Thiamini hydrochloridum



C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl

P.t.l: 337,3

Thiamin hydrochlorid là 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol clorid hydrochlorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong glycerin, khó tan trong ethanol 96 %.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

B. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT) và 1,6 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), đun nóng trên cách thủy 30 min, để nguội. Thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), 10 ml dung dịch kali fericyanid 5 % (TT) và 10 ml n-butanol (TT), lắc mạnh 2 min. Lớp butanol ở trên cho huỳnh quang xanh lam rõ, đặc biệt khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Làm lại phản ứng nhưng dùng 0,9 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 0,2 g natri sulfit (TT) thay cho 1,6 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lớp butanol không có huỳnh quang.

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 5 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V<sub>7</sub> hay VL<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 2,7 đến 3,3 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri hexansulfonat 0,3764 % đã được chỉnh đến pH 3,1 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,35 g chế phẩm trong 15,0 ml dung dịch chứa 5 % (tt/tt) acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch chứa 0,75 % (tt/tt) acid acetic băng (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	90	10
2 - 27	90 → 70	10 → 30
27 - 35	70 → 50	30 → 50
35 - 42	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối của so với pic thiamin (khoảng 30 min): Tạp chất A khoảng 0,3, tạp chất B khoảng 0,9, tạp chất C khoảng 1,2.

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 tạp chất B và pic thiamin ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic thiamin và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử

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

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

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

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

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-4-methyl-5-[2-(sulphonatoxy)ethyl]thiazol (ester thiamin sulfat).

Tạp chất B: 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (desmethylthiamin).

Tạp chất C: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-cloroethyl)-4-methylthiazol (clorothiamin).

Tạp chất D: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3H)-on (oxothiamin)

Tạp chất E: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3H)-thion (thioxothiamin).

Tạp chất F: 3-[(4-amino-2-ethylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (ethylthiamin).

Tạp chất G: 5-[2-(acetyloxy)ethyl]-3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-4-methylthiazol (acetylthiamin).

Tạp chất H: (3RS)-3-[[[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl] thiocarbamoyl]sulphanyl]-4-oxopentyl acetat (ketodithiocarbamat).

**Sulfat**

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).  
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước cất để thử.

**Kim loại nặng**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).  
Lấy 12 ml dung dịch S để thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

**Nước**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).  
Dùng 0,400 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 0,110 g chế phẩm trong 5 ml acid formic khan (TT), thêm 50 ml anhydrid acetic (TT). Chuẩn độ ngay 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), thời gian chuẩn độ trong vòng 2 min. Làm mẫu trắng song song trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 16,86 mg  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ .

**Bảo quản**

Trong bao bì kín (không làm bằng kim loại), tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Chế phẩm**

Viên nén, thuốc tiêm.

**THUỐC TIÊM THIAMIN HYDROCLORID*****Injectio Thiamini hydrochloridi*****Thuốc tiêm vitamin B<sub>1</sub>**

Là dung dịch vô khuẩn của thiamin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

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

**Hàm lượng thiamin hydroclorid**,  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với nước thành 10 ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong

chuyên luận "Thiamin hydroclorid", bắt đầu từ "thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT)...".

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

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

**pH**

Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 3,5 EU/mg thiamin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1 g natri heptan sulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 180 ml methanol (TT) và 10 ml triethylamin (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với acid phosphoric (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT), có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng thiamin hydroclorid,  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ , trong thuốc tiêm dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

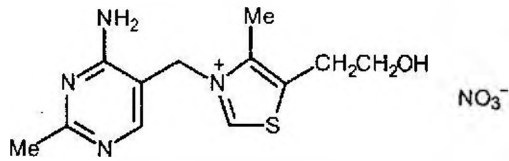
**Hàm lượng thường dùng**

2,5 %.



**THIAMIN NITRAT**

*Thiamini mononitras*



$C_{12}H_{17}N_5O_4S$

P.t.l: 327,4

Thiamin nitrat là 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nitrat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 %  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

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

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

B. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT) và 1,6 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), đun nóng trên cách thủy 30 min, để nguội. Thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), 10 ml dung dịch kali fericyanid 5 % (TT) và 10 ml n-butanol (TT), lắc mạnh 2 min. Lớp butanol ở trên cho huỳnh quang xanh lam rõ, đặc biệt khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Làm lại phản ứng nhưng dùng 0,9 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 0,2 g natri sulfit (TT) thay cho 1,6 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lớp butanol không có huỳnh quang.

C. 5 mg chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của ion nitrat (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 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của màu mẫu V<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

pH của dung dịch S phải từ 6,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri hexansulfonat (TT) 0,3764 % đã được chỉnh đến pH 3,1 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Methanol dùng cho sắc ký lỏng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,35 g chế phẩm trong 15,0 ml dung dịch chứa 5 % (tt/tt) acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch chứa 0,75 % (tt/tt) acid acetic băng (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	90	10
2 - 27	90 → 70	10 → 30
27 - 35	70 → 50	30 → 50
35 - 42	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối của so với pic thiamin (khoảng 30 min): Tạp chất A khoảng 0,3, tạp chất B khoảng 0,9, tạp chất C khoảng 1,2.

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 tạp chất B và pic thiamin ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic thiamin và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,6 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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

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

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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

*Ghi chú:*

Tạp chất A: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-4-methyl-5-[2-(sulphonatoxy)ethyl]thiazol (ester thiamin sulfat).

Tạp chất B: 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (desmethylthiamin).

Tạp chất C: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-chloroethyl)-4-methylthiazol (cloro-thiamin).

Tạp chất E: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3H)-thion (thioxothiamin).

### 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.

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### 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 0,140 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 50 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ ngay 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), thời gian chuẩn độ trong vòng 2 min. Làm mẫu trắng song song trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 16,37 mg  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ .

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín (không làm bằng kim loại), tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Vitamin B<sub>1</sub>.

### Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

## VIÊN NÉN THIAMIN

### *Tabellae Thiamini*

#### Viên nén vitamin B<sub>1</sub>

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa thiamin hydroclorid hay thiamin nitrat.

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 thiamin hydroclorid**,  $C_{12}H_{17}N_5O_4S.HCl$  hay **thiamin nitrat**,  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg vitamin B<sub>1</sub>, thêm 25 ml *nước*, lắc kỹ, lọc (dung dịch A).

A. Lấy 10 ml dung dịch A, tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong chuyên luận "Thiamin hydroclorid", bắt đầu từ "thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*..."

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

C. Dung dịch A cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1) hoặc phản ứng (A) của ion nitrat (Phụ lục 8.1).

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 1 g *natri heptan sulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 180 ml *methanol (TT)* và 10 ml *triethylamin (TT)*, pha loãng với *nước* thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với *acid phosphoric (TT)*.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn hay thiamin nitrat chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)*, có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid hay thiamin nitrat, thêm 70 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)*, để siêu âm 10 min, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

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

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid,  $C_{12}H_{17}N_5O_4S.HCl$ , hay thiamin nitrat,  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$  trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ  $C_{12}H_{17}N_5O_4S.HCl$  hay  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$  của dung dịch chuẩn.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Vitamin.

### Hàm lượng thường dùng

10 mg.

**VIÊN NÉN VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> VÀ B<sub>12</sub>****Tabellae Vitamini B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub>**

Là viên nén bao chứa thiamin hydroclorid (hoặc thiamin nitrat), pyridoxin hydroclorid và cyanocobalamin.

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 thiamin hydroclorid**, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, hoặc **thiamin nitrat**, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Hàm lượng pyridoxin hydroclorid**, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Hàm lượng cyanocobalamin**, C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P, từ 90,0 % đến 150,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng vitamin B<sub>1</sub> và B<sub>6</sub>, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic thiamin và pic pyridoxin trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng vitamin B<sub>12</sub>, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic cyanocobalamin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

**Định lượng****Định lượng vitamin B<sub>1</sub> và B<sub>6</sub>**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1,40 g natri 1-hexansulfonat (TT) trong 1000 ml hỗn hợp nước - methanol - acid acetic băng (73 : 27 : 1). Điều chỉnh pha động, nếu cần.

**Dung môi pha mẫu:** Hỗn hợp nước - acetonitril - acid acetic băng (94 : 5 : 1).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch vitamin chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg thiamin hydroclorid (hay thiamin nitrat) trong 1 ml và 0,05 mg pyridoxin hydroclorid trong 1 ml.

**Dung dịch thử:** Loại bỏ lớp vỏ bao. Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyridoxin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ trong 15 min, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.

**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 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch

chuẩn tương đối của các diện tích pic chính (riêng biệt) trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 3,0 %.

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

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl), hoặc thiamin nitrat (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S), và pyridoxin hydroclorid (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl) trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic thiamin và pic pyridoxin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử, nồng độ C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl (hay C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S) và C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl của dung dịch chuẩn.

**Định lượng vitamin B<sub>12</sub>**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp methanol - nước (35 : 65). Điều chỉnh pha động, nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch cyanocobalamin chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 10 μg/ml.

**Dung dịch thử:** Loại bỏ lớp vỏ bao. 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 250 μg cyanocobalamin vào bình 50 ml, thêm 25,0 ml nước, lắc kỹ trong 15 min (hay để siêu âm 5 min), lọc (hay ly tâm). Sử dụng dịch lọc (hay dịch trong ở trên).

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại khả kiến đặt ở bước sóng 550 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 3,0 %.

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

Tính hàm lượng cyanocobalamin, C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic cyanocobalamin thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

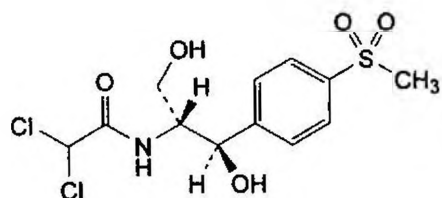
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

Vitamin B<sub>1</sub> 125 mg, vitamin B<sub>6</sub> 125 mg và vitamin B<sub>12</sub> 125 μg.

**THIAMPHENICOL***Thiamphenicolum* $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ 

P.t.l: 356,2

Thiamphenicol là 2,2-dicloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethyl]acetamid, phải chứa từ 98,0% đến 100,5%  $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh hoặc tinh thể mịn, màu trắng hoặc màu trắng hơi vàng. Khó tan trong nước và ethyl acetat, rất tan trong dimethylacetamid, dễ tan trong acetonitril và dimethylformamid, tan trong methanol, hơi tan trong aceton và ethanol khan.

Dung dịch trong ethanol khan có góc quay cực hữu tuyến và dung dịch trong dimethylformamid có góc quay cực tả tuyến.

**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 thiamphenicol chuẩn. Sấy chế phẩm và chất chuẩn ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và chuẩn bị mẫu theo phương pháp viên nén (đĩa halid), dùng kali bromid tinh khiết IR (TT).

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

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

Dung môi khai triển: Methanol - ethyl acetat (3 : 97).

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: Hoà tan 0,1 g thiamphenicol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 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 kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Cho 50 mg chế phẩm vào chén nung sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT). Đốt trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội. Hòa cân bằng 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và lọc. Thêm 1 ml nước vào 1 ml dịch lọc, dung dịch phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**Giới hạn acid - kiềm**

Lắc 0,1 g chế phẩm với 20 ml nước không có carbon dioxide (TT) và thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Lượng dung dịch acid hydrochloric 0,02 N (CĐ) hoặc

dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) cần để chuyển màu của chỉ thị không được quá 0,1 ml.

**Góc quay cực riêng**

Từ -21° đến -24°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4)

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Điểm chảy**

Từ 163 °C đến 167 °C (Phụ lục 6.7).

**Độ hấp thụ ánh sáng**

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong nước, đun nóng đến khoảng 40 °C, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml với nước.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (1) ở khoảng bước sóng từ 240 nm đến 300 nm, dung dịch có 2 cực đại hấp thụ, ở bước sóng 266 nm và 273 nm. Độ hấp thụ riêng ở các bước sóng cực đại này lần lượt phải từ 25 đến 28 và từ 21,5 đến 23,5. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử (2) ở khoảng bước sóng từ 200 nm đến 240 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 224 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại hấp thụ này phải từ 370 đến 400.

**Clorid**

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

Lắc 0,5 g chế phẩm với 30 ml nước trong 5 min và lọc.

**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 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; 105 °C).

**Tro sulfat**

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

Dùng 2,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 30 ml ethanol 96 % (TT), thêm 20 ml dung dịch kali hydroxyd 50 % (TT), lắc đều và đun hồi lưu trong 4 h. Làm lạnh, thêm 100 ml nước, trung hòa bằng dung dịch acid nitric 2 M (TT) và thêm dư 5 ml acid. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), sử dụng điện cực chỉ thị bạc và điện cực so sánh thủy ngân sulfat hoặc điện cực thích hợp khác. Tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 17,81 mg  $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ .

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

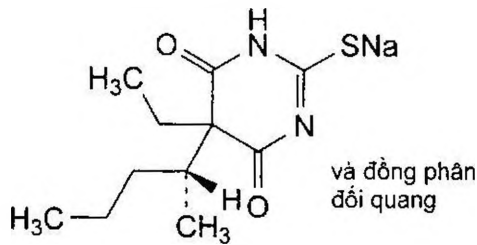
**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cloramphenicol.

**THIOPENTAL NATRI**

*Thiopentalum natriticum*

**Thiopental natri và natricarbonat**



$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$

P.t.l: 264,3

Thiopental natri là hỗn hợp của natri 5-ethyl-5-[(1*RS*)-1-methylbutyl]-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-thiolat và natri carbonat khan, phải chứa từ 84,0 % đến 87,0 %  $C_{11}H_{18}N_2O_2S$  và từ 10,2 % đến 11,2 % Na, cả hai đều tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột trắng hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan một phần trong ethanol khan.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được ở phép thử B phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của thiopental chuẩn.

B. Acid hóa 10 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) bằng dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), dung dịch sủi bọt. Lắc dung dịch thu được với 20 ml 1,1-dimethylethyl methyl ether (TT). Tách lấy lớp ether, rửa với 10 ml nước, làm khan bằng natri sulfat khan (TT), lọc. Làm bay hơi dịch lọc đến khô và sấy cần ở 100 °C đến 105 °C. Xác định điểm chảy (Phụ lục 6.7) của cần. Trộn đồng lượng cần này với thiopental chuẩn và xác định điểm chảy của hỗn hợp. Điểm chảy của cần và của hỗn hợp phải khoảng 160 °C. Sự khác biệt về điểm chảy của 2 mẫu trên không được quá 2 °C.

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

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

*Dung môi khai triển:* Amoniac - ethanol 96 % - methylen clorid (5 : 15 : 80). Dùng lớp dưới.

*Dung dịch thử:* Hòa tan 0,1 g chế phẩm (dùng cần thu được ở Định tính B) trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 85 mg thiopental chuẩn trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

*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 3/4 chiều dài bản mỏng. Quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của barbiturat có hydro ở nhóm NH không bị thay thế (Phụ lục 8.1).

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VL<sub>3</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Tạp chất liên quan**

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

*Pha động:* Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - dung dịch acid phosphoric 1 g/l (35 : 65).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 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 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 2 mg thiopental chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C và D) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

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

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

Thời gian lưu tương đối so với thiopental (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D 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 A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5 và độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic thiopental ít nhất là 1,5.

**Giới hạn:**

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5,0 %).

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 5-[(1*RS*)-1-methylbutyl]-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4,6(1*H*,5*H*)-dion.

Tạp chất B: 5-ethyl-5-[(1*RS*)-1-methylbutyl]pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.

Tạp chất C: 5-ethyl-5-(1-ethylpropyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4,6(1*H*,5*H*)-dion.

Tạp chất D: Hỗn hợp của acid (2*RS*,3*RS*)-2-(carbamoithiylcarbonyl)-2-ethyl-3-methylhexanoic và acid (2*RS*,3*SR*)-2-(carbamoithiylcarbonyl)-2-ethyl-3-methylhexanoic.

**Clorid**

Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 35 ml nước và 10 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) vào 5 ml dung dịch S. Lắc với 1,1-dimethylethyl methyl ether (TT) 3 lần, mỗi lần 25 ml. Bỏ lớp phía trên, đun trên cách thủy lớp nước để loại hoàn toàn dung môi hữu cơ. Dùng 15 ml lớp nước thu được để thử.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,50 g; chân không; 100 °C; 4 h).

**Định lượng**

**Natri:** Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 30 ml nước. Dùng 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) làm chỉ thị, chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đến khi màu của dung dịch chuyển sang đỏ. Đun sôi nhẹ 2 min, để nguội, nếu cần thì tiếp tục chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đến màu đỏ như cũ.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 2,299 mg Na.

**Thiopental:** Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) rồi chiết với cloroform (TT) 4 lần, mỗi lần 10 ml. Gộp các dịch chiết

cloroform lại, lọc và làm bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Hòa tan cặn trong 30 ml dimethylformamid (TT) đã được trung hòa trước, thêm 0,1 ml dung dịch xanh thymol 0,2 % trong methanol (TT). Chuẩn độ ngay bằng dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ) đến khi dung dịch chuyển sang màu xanh lam, tránh để dung dịch tiếp xúc với carbon dioxyd của không khí trong suốt quá trình định lượng.

1 ml dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ) tương đương với 24,23 mg C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

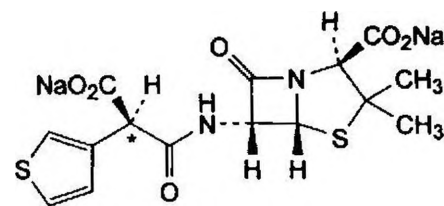
Gây mê.

**Chế phẩm**

Thuốc tiêm.

**TICARCILIN NATRI**

*Ticarcillinum natricum*



và đồng phân lập thể ở C\*

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

P.t.l: 428,4

Ticarcilin natri là dinatri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*RS*)-2-carboxylato-2-(thiophen-3-yl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 89,0 % đến 102,0 % C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột màu trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong methanol.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D, E.

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 ticarcilin mononatri chuẩn.

Chuẩn bị mẫu thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 1 ml nước, thêm 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT), lắc và để yên trong nước đá trong 10 min. Lọc lấy tủa và rửa tủa với 2 ml nước. Hòa tan tủa trong hỗn hợp nước - acetone (1 : 9). Bốc hơi dung môi đến gần khô, sấy cặn ở 60 °C trong 30 min.

Chuẩn bị mẫu chuẩn: Dùng ticarcilin mononatri chuẩn và xử lý tương tự mẫu thử.

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

*Bản mỏng: Bản mỏng silica gel silan hóa.*

*Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % (10 : 90), được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).*

*Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.*

*Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.*

*Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg carbenicilin natri chuẩn và 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.*

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô trong luồng không khí nóng và đặt vào bình bão hòa hơi iod. 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.

**C.** Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính khoảng 15 mm. Làm ẩm với 0,05 ml nước và thêm 2 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT). Lắc tròn ống nghiệm để trộn đều, dung dịch có màu nâu. Đặt ống nghiệm vào trong cách thủy 1 min, xuất hiện màu nâu đỏ thẫm.

**D.** Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của natri (Phụ lục 8.1).

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu đối chiếu V<sub>5</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**Góc quay cực riêng**

Từ +172° đến +187°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Dung dịch amoni phosphat 0,13 % được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động B:* Pha động A - methanol (50 : 50).

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

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hoà tan 20,0 mg decarboxy-ticarcilin chuẩn (tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với pha động A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động A.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 50 ml với pha động A.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 30	100 → 30	0 → 70
30 - 40	30	70

Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính (đồng phân không đối quang) không nhỏ hơn 2,0. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4 %); Diện tích của bất kỳ pic phụ khác (trừ hai pic chính và pic của tạp chất A) không được lớn hơn 1,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,5 %).

**N,N-Dimethylanilin**

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

**Acid 2-ethylhexanoic**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.17).

**Nước**

Không được quá 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,150 g chế phẩm.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,05 IU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải tiến hành phép thử này.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Methanol - dung dịch amoni phosphat 0,13 % đã điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (20 : 80).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan 50,0 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).  
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính không nhỏ hơn 2,5. Tiêm dung dịch chuẩn 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích 2 pic ticarcilin không được lớn hơn 1,0 %. Tiêm xen kẽ dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của ticarcilin natri theo tổng diện tích của 2 pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NNa<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> của ticarcilin mononatri chuẩn, nhân hàm lượng của ticarcilin mononatri với 1,054.

**Bảo quản**

Bao bì kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

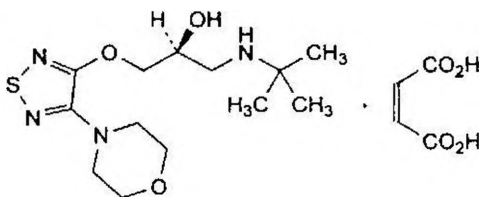
Nếu nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong bao bì kín, vô khuẩn, tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm penicilin.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**TIMOLOL MALEAT****Timololi maleas**

C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

P.t.l: 432,5

Timolol maleat là (2S)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (Z)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Tan trong nước và ethanol 96 %. Nóng chảy ở 199 °C kèm theo 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 timolol maleat chuẩn.

B. Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) từ -6,2° đến -5,7°.

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

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

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid (1 : 20 : 80).

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

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và cho bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 2 h. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Nghiền 0,1 g chế phẩm với hỗn hợp chứa 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 3 ml nước. Lắc hỗn hợp trên 3 lần với ether, mỗi lần 5 ml. Lấy 0,1 ml dung dịch của lớp nước, thêm dung dịch chứa 10 mg resorcinol (TT) trong 3 ml acid sulfuric (TT). Đun trên cách thủy 15 min. Không được xuất hiện màu đỏ tím. Trung hòa phần còn lại của lớp nước với dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và thêm 1 ml nước brom (TT). Đun cách thủy 15 min, sau đó đun đến sôi và để nguội. Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch chứa 10 mg resorcinol (TT) trong 3 ml acid sulfuric (TT). Đun cách thủy 15 min. Xuất hiện màu đỏ tím. Thêm 0,2 ml dung dịch kali bromid 10 %, đun trên cách thủy trong 5 min, dung dịch chuyển sang màu xanh tím.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch N<sub>8</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 3,8 đến 4,3 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

**Tạp chất đồng phân đối quang**

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

Pha động: Diethylamin - 2-propanol - hexan (2 : 40 : 960).

Hỗn hợp dung môi: Methylen clorid - 2-propanol (10 : 30).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg timolol maleat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg (R)-timolol chuẩn (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.



**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được với 1 ml dung dịch đối chiếu (2).  
**Dung dịch đối chiếu (4):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *dẫn xuất cellulose của silica gel dùng để tách đồng phân đối quang* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 297 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất A sẽ rửa giải đầu tiên.

**Cách tiến hành:**

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 đồng phân đối quang (S) ít nhất là 4,0. Thời gian lưu của những pic chính của đồng phân (S) trên sắc ký đồ của dung dịch thử và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau.

**Giới hạn:**

Tạp chất A: Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: (2R)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol ((R)-timolol).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Methanol - dung dịch natri octansulfonat 4,32 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid acetic băng (1 : 1).

**Pha động B:** Methanol (TT).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20 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 A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan một lọ timolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B, C, D và F) trong 1,0 ml pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 2 mg chế phẩm và 20 mg acid maleic (TT) trong 10 ml acetonitril (TT). Bay hơi 1 ml dung dịch thu được đến khô dưới luồng khí nitrogen (TT) trong lọ thủy tinh màu hổ phách. Sấy lọ thủy tinh đã mở nắp ở 105 °C trong 1 h. Hòa tan cần thu được trong 1,0 ml pha động A.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 295 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 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 - 10	97,5	2,5
10 - 11	97,5 → 70	2,5 → 30
11 - 14,5	70	30

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo timolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, D và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với timolol (thời gian lưu khoảng 7,5 min): Acid maleic khoảng 0,1; tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 2,1.

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 F và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

**Giới hạn:**

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất D với 0,6.

Tạp chất B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (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 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) (0,4 %).

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 %) và bỏ qua pic của acid maleic.

**Ghi chú:**

Tạp chất B: (2RS)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-1-ol.

Tạp chất C: (2RS)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,3-bis[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-1-amin.

Tạp chất D: 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-ol.

Tạp chất E: Acid (2Z)-4-[(1S)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]methyl]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]ethoxy]-4-oxobut-2-enoic.

Tạp chất F: 4-(4-cloro-1,2,5-thiadiazol-3-yl)morpholin.

Tạp chất G: 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3(2H)-on 1-oxyd.

Tạp chất H: 2-[(2RS)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyl]-4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3(2H)-on.

Tạp chất I: (2RS)-1-(ethylamino)-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol.

Tạp chất J: 1,1'-[1,2,5-thiadiazol-3,4-diylbis(oxy)]bis[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]propan-2-ol].

### 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 0,350 g chế phẩm trong 60 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 43,25 mg  $C_{17}H_{28}N_4O_7S$ .

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Đối kháng thụ thể beta-adrenergic.

**Chế phẩm**

Thuốc nhỏ mắt, viên nén.

## VIÊN NÉN TIMOLOL

**Tabellae Timololi**

Là viên nén chứa timolol maleat.

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

**Hàm lượng timolol maleat**,  $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

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

*Dung môi triển khai*: Amoniac - methanol - cloroform (1 : 20 : 80).

*Dung dịch thử*: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg timolol maleat, làm ẩm bằng 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT), thêm 5 ml *methanol* (TT), lắc 20 min và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 50 ml, ly tâm, sử dụng lớp trên.

*Dung dịch đối chiếu*: Hòa tan 60 mg timolol maleat chuẩn trong 4 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT), thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100 ml.

*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 3/4 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị*: Kiểu giò quay.

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

*Tốc độ quay*: 100 r/min.

*Thời gian*: 20 min.

*Cách tiến hành*:

*Dung dịch thử*: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

*Dung dịch chuẩn*: Chuẩn bị một dung dịch timolol maleat chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) có nồng độ tương ứng với nồng độ timolol maleat của dung dịch thử.

Xác định hàm lượng timolol maleat được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng. Điều chỉnh thể tích tiêm nếu cần.

*Yêu cầu*: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng timolol maleat,  $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 20 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 2,8 (2 : 3).

*Dung dịch đệm phosphat pH 2,8*: Hòa tan 11,04 g *natri dihydrophosphat* (TT) trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh dung dịch tới pH 2,8 bằng *acid phosphoric* (TT).

*Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác khoảng 50 mg timolol maleat chuẩn vào bình định mức 500 ml, thêm 50 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M*, siêu âm đến tan hoàn toàn, thêm 100 ml *acetonitril* (TT), lắc, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.

*Dung dịch thử*: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg timolol maleat vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M*, siêu âm 5 min, thêm 20 ml *acetonitril* (TT), lắc, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 cm) được nhồi pha tinh C (5 µm).  
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 295 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành*:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm riêng biệt 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %, hệ số đối xứng của pic chính không được lớn hơn 2,0.

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$  của timolol maleat chuẩn, tính hàm lượng timolol maleat,  $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ , có trong chế phẩm.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenergic.

**Hàm lượng thường dùng**

5 mg, 10 mg, 20 mg.

## TINH BỘT BIẾN TÍNH NATRI GLYCOLAT TYP A

### *Carboxymethylamylum natricum A*

Tinh bột biến tính natri glycolat typ A là muối natri của tinh bột khoai tây đã được *O*-carboxymethylat hóa một phần liên kết chéo, phải chứa từ 2,8 % đến 4,2 % Na (N.t.l: 22,99) tính theo chế phẩm đã được rửa bằng ethanol 80 % và làm khô.

#### Tính chất

Bột mịn, trơn chảy, màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Thực tế không tan trong methylen clorid. Tạo hỗn dịch trong mờ khi hòa với nước.

Dưới kính hiển vi thấy: Hạt tinh bột đơn, không đều, hình trứng hay hình quả lê (kích thước 30  $\mu\text{m}$  đến 100  $\mu\text{m}$ ) hoặc hình tròn (kích thước 10  $\mu\text{m}$  đến 35  $\mu\text{m}$ ); rón lệch và các vòng đồng tâm rõ. Đôi khi thấy hạt tinh bột kép 2 đến 4. Dưới kính hiển vi phân cực thấy: Hình chữ thập màu đen ở rón hạt, trên bề mặt có các tinh thể nhỏ. Khi tiếp xúc với nước bị phồng lên.

#### Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.

B. Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 20 ml nước không có carbon dioxide (TT), lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở dạng gel. Thêm 100 ml nước không có carbon dioxide (TT) và lắc đều. Hỗn dịch tạo thành sẽ lắng cặn sau khi để yên.

C. Dung dịch chế phẩm đã acid hóa phải chuyển màu xanh lam hoặc màu tím khi thêm dung dịch iod-iodid (TT).

D. Dung dịch S2 phải cho phản ứng của của natri (Phụ lục 8.1).  
Dung dịch S2: Lấy 2,5 g chế phẩm cho vào chén nung bằng sứ hoặc platin, thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 50 %. Đun nóng trên cách thủy, sau đó đốt trực tiếp trên bếp, nâng nhiệt độ từ từ và nung ở  $600\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$  cho đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, làm ẩm bằng vài giọt dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), bốc hơi rồi đốt và nung lại như trên, sau đó để nguội. Thêm vài giọt dung dịch amoni carbonat (TT), bay hơi đến khô và nung lại cẩn thận. Để nguội rồi hòa tan cần thu được trong 50 ml nước.

#### Độ trong và màu sắc của dung dịch S1

Dung dịch S1: Ly tâm hỗn dịch thu được trong phép thử định tính B với gia tốc 2500 g trong 10 min. Cẩn thận lấy lớp dịch ở trên.

Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

#### pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 30 ml nước để đo.

#### Natri glycolat

Không được quá 2,0 %. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Lấy 0,20 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm 5 ml acid acetic (TT) và 5 ml nước. Khuấy cho đến khi tan

hoàn toàn (khoảng 10 min). Thêm 50 ml acetone (TT) và 1 g natri clorid (TT), trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm acetone (TT), rửa cốc và giấy lọc bằng acetone (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng acetone (TT). Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.  
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g acid glycollic (TT) (đã được làm khô trước trong chân không bằng diphosphor pentoxyd (TT) ở nhiệt độ phòng qua đêm) trong nước rồi pha loãng thành 500,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml acid acetic (TT) rồi để yên khoảng 30 min. Thêm 50 ml acetone (TT) và 1 g natri clorid (TT), trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm acetone (TT), rửa cốc và giấy lọc bằng acetone (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng acetone (TT). Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.  
Lấy 2,0 ml dung dịch thử, đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Để nguội tới nhiệt độ phòng rồi thêm 20,0 ml dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT). Lắc kỹ rồi đun nóng trong cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước, chuyển toàn bộ dịch thu được vào bình định mức và pha loãng thành 25,0 ml bằng acid sulfuric (TT) trong khi vẫn làm nguội bình định mức dưới vòi nước. Trong vòng 10 min phải tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 540 nm (Phụ lục 4.1), dùng nước làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị từ dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị song song và cùng điều kiện từ 2,0 ml dung dịch đối chiếu.

#### Natri clorid

Không được quá 7,0 %.

Lấy 0,500 g chế phẩm vào cốc có mỏ, tạo hỗn dịch với 100 ml nước. Thêm 1 ml acid nitric (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Sử dụng điện cực chỉ thị là điện cực bạc.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 5,844 mg NaCl.

#### Sắt

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

Dùng 10 ml dung dịch S2 để thử.

#### Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

#### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 130  $^{\circ}\text{C}$ ; 1,5 h).

#### Giới hạn nhiễm khuẩn

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

**Định lượng**

Lắc 1,000 g chế phẩm với 20 ml *ethanol* (TT) 80 % (tt/tt), khuấy trong 10 min và lọc. Lặp lại quy trình trên cho đến khi ion clorid được rửa hết (xác định bằng dung dịch *bạc nitrat* (TT) 1,7 %). Sấy khô cần ở 105 °C đến khối lượng không đổi. Lấy 0,700 g cần khô, thêm 80 ml *acid acetic băng* (TT) và đun hồi lưu trong 2 h. Để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 2,299 mg Na.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Tá dược.

**TINH BỘT BIẾN TÍNH NATRI GLYCOLAT TYP B*****Carboxymethylamylum naticum* B**

Tinh bột biến tính natri glycolat typ B là muối natri của tinh bột khoai tây đã được *O*-carboxymethylat hóa một phần liên kết chéo, phải chứa từ 2,0 % đến 3,4 % Na (N.t.l: 22,99) tính theo chế phẩm đã được rửa bằng *ethanol* 80 % và làm khô.

**Tính chất**

Bột mịn, trơn chảy, màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Thực tế không tan trong methylen clorid. Tạo hỗn dịch trong mờ khi hòa với nước.

Dưới kính hiển vi thấy: Hạt tinh bột đơn, không đều, hình trứng hay hình quả lê (kích thước 30 µm đến 100 µm) hoặc hình tròn (kích thước 10 µm đến 35 µm); rốn lệch và các vòng đồng tâm rõ. Đôi khi thấy hạt tinh bột kép 2 đến 4. Dưới kính hiển vi phân cực thấy: Hình chữ thập màu đen ở rốn hạt, trên bề mặt có các tinh thể nhỏ. Khi tiếp xúc với nước bị phồng lên.

**Định tính**

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.

B. Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở dạng gel. Thêm 100 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và lắc đều. Hỗn dịch tạo thành sẽ lắng cặn sau khi để yên.

C. Dung dịch chế phẩm đã acid hóa phải chuyển màu xanh lam hoặc màu tím khi thêm dung dịch *iod-iodid* (TT<sub>1</sub>).

D. Dung dịch S2 phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).  
Dung dịch S2: Lấy 2,5 g chế phẩm cho vào chén nung bằng sứ hoặc platin, thêm 2 ml dung dịch *acid sulfuric 50 %*. Đun nóng trên cách thủy, sau đó đốt trực tiếp trên bếp, nâng nhiệt độ từ từ và nung ở 600 °C ± 25 °C cho đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, làm ẩm

bằng vài giọt dung dịch *acid sulfuric 1 M* (TT), bốc hơi rồi đốt và nung lại như trên, sau đó để nguội. Thêm vài giọt dung dịch *amon carbonat* (TT), bay hơi đến khô và nung lại cẩn thận. Để nguội rồi hòa tan cần thu được trong 50 ml nước.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Dung dịch S1: Ly tâm hỗn dịch thu được trong phép thử định tính B với gia tốc 2500 g trong 10 min. Cẩn thận lấy lớp dịch ở trên.

Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 30 ml nước để đo.

**Natri glycolat**

Không được quá 2,0 %. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Lấy 0,20 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm 5 ml *acid acetic* (TT) và 5 ml nước. Khuấy cho đến khi tan hoàn toàn (khoảng 10 min). Thêm 50 ml *aceton* (TT) và 1 g *natri clorid* (TT), trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm *aceton* (TT), rửa cốc và giấy lọc bằng *aceton* (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton* (TT). Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.  
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g *acid glycollic* (TT) (đã được làm khô trước trong chân không bằng *diphosphor pentoxyd* (TT) ở nhiệt độ phòng qua đêm) trong nước rồi pha loãng thành 500,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *acid acetic* (TT) rồi để yên khoảng 30 min. Thêm 50 ml *aceton* (TT) và 1 g *natri clorid* (TT), trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm *aceton* (TT), rửa cốc và giấy lọc bằng *aceton* (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton* (TT). Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.  
Lấy 2,0 ml dung dịch thử, đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Để nguội tới nhiệt độ phòng rồi thêm 20,0 ml dung dịch 2,7-*dihydroxynaphthalen* (TT). Lắc kỹ rồi đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước, chuyển toàn bộ dịch thu được vào bình định mức và pha loãng thành 25,0 ml bằng *acid sulfuric* (TT) trong khi vẫn làm nguội bình định mức dưới vòi nước. Trong vòng 10 min phải tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 540 nm (Phụ lục 4,1), dùng nước làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị từ dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị song song và cùng điều kiện từ 2,0 ml dung dịch đối chiếu.

**Natri clorid**

Không được quá 7,0 %.

Lấy 0,500 g chế phẩm vào cốc có mỏ, tạo hỗn dịch với 100 ml nước. Thêm 1 ml *acid nitric* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *bạc nitrat 0,1 N* (CĐ), xác định điểm kết thúc

bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Sử dụng điện cực chỉ thị là điện cực bạc  
1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 5,844 mg NaCl.

**Sắt**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).  
Dùng 10 ml dung dịch S2 để thử.

**Kim loại nặng**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).  
Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4.  
Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g; 130 °C; 1,5 h).

**Giới hạn nhiễm khuẩn**

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

**Định lượng**

Lấy 1,000 g chế phẩm với 20 ml ethanol 80 % (TT), khuấy trong 10 min và lọc. Lặp lại quy trình trên cho đến khi ion clorid được rửa hết (xác định bằng dung dịch bạc nitrat (TT) 1,7 %). Sấy khô căn ở 105 °C đến khối lượng không đổi. Lấy 0,700 g căn khô, thêm 80 ml acid acetic băng (TT) và đun hồi lưu trong 2 h. Để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 2,299 mg Na.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Tá dược.

### TINH BỘT BIẾN TÍNH NATRI GLYCOLAT TYP C *Carboxymethylamylum natricum C*

Tinh bột biến tính natri glycolat typ C là muối natri của tinh bột đã được O-carboxymethylat hóa một phần, liên kết chéo bởi sự mất nước bằng phương pháp vật lý, phải chứa từ 2,8 % đến 5,0 % Na (N.t.l: 22,99) tính theo chế phẩm đã được rửa bằng ethanol 80 % và làm khô.

**Tính chất**

Bột mịn, trơn chảy, màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Tan trong nước, thực tế không tan trong methylen clorid. Tạo hỗn dịch trong mờ giống gel khi hòa với nước.

Dưới kính hiển vi thấy: Hạt tinh bột đơn, không đều, hình trứng hay hình quả lê (kích thước 30 µm đến 100 µm) hoặc hình tròn (kích thước 10 µm đến 35 µm); rón lệch và các vòng đồng tâm rõ. Đôi khi thấy hạt tinh bột kép 2 đến 4. Dưới kính hiển vi phân cực thấy: Hình chữ thập màu đen ở rón hạt, trên bề mặt có các tinh thể nhỏ. Khi tiếp xúc với nước bị phồng lên.

**Định tính**

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.  
B. Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở dạng gel. Thêm 100 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và lắc đều: dạng gel của hỗn dịch vẫn bền vững (phân biệt với tinh bột biến tính typ A và B). Giữ hỗn dịch thu được để tiến hành phép thử pH và Độ trong và màu sắc của gel.  
C. Lấy 5 ml gel thu được trong phép thử B, thêm 0,05 ml dung dịch iod-iodid (TT). Màu xanh lam đậm được tạo thành.  
D. Dung dịch S phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).  
Dung dịch S: Lấy 2,5 g chế phẩm cho vào chén nung bằng sứ hoặc platin, thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 50 %. Đun nóng trên cách thủy, sau đó đốt trên bếp hồ, nâng nhiệt độ từ từ và nung ở 600 °C ± 25 °C cho đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, làm ẩm bằng vài giọt acid sulfuric (TT), bốc hơi rồi đốt và nung lại như trên, sau đó để nguội. Thêm vài giọt dung dịch amoni carbonat (TT), bay hơi đến khô và nung lại cẩn thận. Để nguội rồi hòa tan cẩn thận thu được trong 50 ml nước.

**Độ trong và màu sắc của gel**

Gel thu được trong phép Định tính B phải không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng gel thu được trong phép thử Định tính B để đo.

**Natri glycolat**

Không được quá 2,0 %. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Lấy 0,20 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm 5 ml acid acetic (TT) và 5 ml nước. Khuấy cho đến khi tan hoàn toàn (khoảng 10 min). Thêm 50 ml acetone (TT) và 1 g natri clorid (TT), trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm acetone (TT), rửa cốc và giấy lọc bằng acetone (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng acetone (TT). Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.  
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g acid glycollic (TT) (đã được làm khô trước trong chân không bằng diphosphor pentoxyd (TT)) trong nước rồi pha loãng thành 500,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml acid acetic (TT) rồi để yên khoảng 30 min. Thêm 50 ml acetone (TT) và 1 g natri clorid (TT), rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng acetone (TT).

Lấy 2,0 ml dung dịch thử, đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Để nguội tới nhiệt độ phòng rồi thêm 20,0 ml dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT). Lắc kỹ rồi đun nóng

trong cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước, chuyển toàn bộ dịch thu được vào bình định mức và pha loãng thành 25,0 ml bằng *acid sulfuric* (TT) trong khi vẫn làm nguội bình định mức dưới vòi nước. Trong vòng 10 min phải tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 540 nm (Phụ lục 4,1), dùng *nước* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị từ dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị song song và cùng điều kiện từ 2,0 ml dung dịch đối chiếu.

#### Natri clorid

Không được quá 1 %.

Lắc 1,00 g chế phẩm với 20 ml *ethanol* 80 % (TT) trong 10 min, lọc. Lặp lại quy trình trên 4 lần. Sấy khô cần đến khối lượng không đổi ở 100 °C để dùng cho phép thử Định lượng. Gộp dịch lọc. Bốc hơi đến khô, hòa tan cần bằng *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 30 ml *nước* và 5 ml *dung dịch acid nitric loãng* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N* (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Sử dụng điện cực chỉ thị là điện cực bạc.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N* (CĐ) tương đương với 5,844 mg NaCl.

#### Sắt

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

Dùng dung dịch S để thử.

#### Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

#### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 4 h).

#### Giới hạn nhiễm khuẩn

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

#### Định lượng

Lấy 0,500 g cần đã được sấy khô thu được trong phép thử Natri clorid, thêm 80 ml *acid acetic khan* (TT) và đun hồi lưu trong 2 h. Để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 2,299 mg Na.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Tá dược.

## TINH BỘT GẠO

### *Amylum oryzae*

Tinh bột gạo là bột được lấy từ quả (quen gọi là hạt thóc) đã bỏ vỏ của cây lúa (*Oryza sativa* L.), họ Lúa (Poaceae).

#### Tính chất

Bột mịn có màu trắng hoặc gần như trắng, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt.

Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.

#### Định tính

A. Quan sát bằng kính hiển vi: Sử dụng một hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để chuẩn bị tiêu bản. Hạt tinh bột đơn hình đa diện, kích thước từ 1 µm đến 10 µm, phần lớn trong khoảng 4 µm đến 6 µm; thường tụ lại thành đám hình trứng, đường kính từ 50 µm đến 100 µm; rốn hạt ở tâm hơi rõ, không có các vân đồng tâm. Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rốn hạt.

B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml *nước*, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).

C. Thêm 0,05 ml *dung dịch iodid* (TT) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương, mất màu khi đun nóng.

#### pH

Từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) trong 60 s. Để yên 15 min.

#### Tạp chất

Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác so với các hạt tinh bột. Có thể chứa rất ít mảnh mô nội nhũ của hạt thóc. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

#### Sắt

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

Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT), lọc. Dùng dịch lọc để xác định.

#### Chất oxy hóa

Không được quá 20 phần triệu, tính theo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Phụ lục 7.10).

#### Sulfur dioxyd

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

#### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 130 °C, 90 min).

#### Tro sulfat

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Giới hạn nhiễm khuẩn** (Phụ lục 13.6)

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 *Salmonella* và *Escherichia coli*.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Tá dược.

**TINH BỘT KHOAI TÂY***Amylum Solani*

Tinh bột khoai tây được lấy từ củ của cây Khoai tây (*Solanum tuberosum* L.), họ Cà (*Solanaceae*).

**Tính chất**

Bột rất mịn có màu trắng hoặc gần như trắng, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt.

Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.

Tinh bột khoai tây không được chứa hạt tinh bột loại khác.

Nếu có, nó có thể chứa một lượng nhỏ mảnh mô của cây khoai tây.

**Định tính**

A. Quan sát dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol* - nước (1 : 1) để chuẩn bị tiêu bản: Các hạt tinh bột không đều, đôi khi kép 2 hoặc 4, có vân đồng tâm rõ; hạt tinh bột đơn hình trứng, hình quả lê kích thước từ 30  $\mu\text{m}$  đến 100  $\mu\text{m}$  đôi khi tới trên 100  $\mu\text{m}$ , rón lệch tâm. Hạt tinh bột tròn kích thước 10  $\mu\text{m}$  đến 35  $\mu\text{m}$ , rón không ở tâm hoặc hơi lệch tâm. Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rón hạt.

B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml nước, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).

C. Thêm 0,05 ml dung dịch *iodid* ( $TT_1$ ) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương đậm, mất màu khi đun nóng.

**pH**

Từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml nước không có carbon dioxide ( $TT$ ) trong 60 s. Để yên 15 min.

**Tạp chất**

Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol* - nước (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

**Chất oxy hóa**

Không được quá 20 phần triệu, tính theo  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Phụ lục 7.10).

**Sulfur dioxyd**

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

**Sắt**

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

Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml dung dịch *acid hydrochloric* 1 M ( $TT$ ), lọc. Dùng dịch lọc để thử.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 20,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 g, 130 °C, 90 min).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Giới hạn nhiễm khuẩn** (Phụ lục 13.6)

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 *Salmonella* và *Escherichia coli*.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Tá dược.

**TINH BỘT LÚA MÌ***Amylum Triticici*

Tinh bột lúa mì là bột được lấy từ quả (còn gọi là hạt) đã bỏ vỏ của cây Lúa mì (*Triticum aestivum* L. (*T. vulgare* Vill.), họ Lúa (*Poaceae*).

**Tính chất**

Bột rất mịn, có màu trắng hoặc gần như trắng, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt.

Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.

Tinh bột lúa mì không được chứa hạt tinh bột loại khác. Có thể chứa một lượng nhỏ mảnh mô của cây Lúa mì.

**Định tính**

A. Quan sát bằng kính hiển vi, sử dụng hỗn hợp *glycerol* - nước (1 : 1) để làm tiêu bản: Hạt tinh bột đơn to hoặc nhỏ, ít khi có cỡ trung bình. Hạt to có kích thước từ 10  $\mu\text{m}$  đến 60  $\mu\text{m}$ , đa số có dạng hình đĩa hoặc hiếm khi có hình thận khi nhìn trên bề mặt. Rón hạt và các vân không rõ hoặc hơi rõ, đôi khi thấy các vết nứt ở rìa hạt. Khi nhìn ở mặt bên, các hạt tinh bột đơn hình trứng, hình thoi và rón hạt dạng vạch dọc theo trục chính. Các hạt nhỏ tròn hoặc hình khối đa diện, đường kính 2  $\mu\text{m}$  đến 10  $\mu\text{m}$ . Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rón hạt.

B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml nước, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).

C. Thêm 0,05 ml dung dịch *iodid* ( $TT_1$ ) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương, mất màu khi đun nóng.

**pH**

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml nước không có carbon dioxide (TT) trong 60 s. Để yên 15 min.

**Tạp chất**

Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp glycerol - nước (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

**Protein toàn phần (Phụ lục 10.9)**

Không được quá 0,3 % (tương đương với 0,048 % N<sub>2</sub>, hệ số chuyển đổi 6,25).

Dùng 6,0 g chế phẩm, tiến hành vô cơ hóa bằng acid sulfuric (TT) như mô tả ở Phụ lục 10.9 nhưng có thay đổi như sau: Lấy chính xác khoảng 6,0 g chế phẩm vào bình Kjeldahl A, rửa các hạt tinh bột bám ở cổ bình bằng 25 ml acid sulfuric (TT), đun đến khi thu được dung dịch trong. Thêm 45 ml dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT).

**Chất oxy hóa**

Không được quá 20 phần triệu, tính theo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Phụ lục 7.10).

**Sulfur dioxide**

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

**Sắt**

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

Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), lọc. Dùng dịch lọc để đo.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 130 °C, 90 min).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)**

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10<sup>3</sup> CFU/g.

Tổng số nấm không được quá 10<sup>2</sup> CFU/g.

Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli*.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Tả dược.

**TINH BỘT NGÔ**

*Amylum mays*

Tinh bột ngô là bột được lấy từ quả cây Ngô (còn gọi là hạt ngô) đã được bỏ vỏ (*Zea mays* L.), họ Lúa (Poaceae).

**Tính chất**

Bột mịn có màu trắng tới vàng nhạt, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt cọt.

Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %. Hiếm thấy các hạt có vết nứt hoặc có bất thường trên các cạnh.

**Định tính**

A. Quan sát bằng kính hiển vi có độ phóng đại trên 20 và dùng hỗn hợp glycerol - nước (1 : 1) để làm tiêu bản: Hạt tinh bột đơn hình khối đa diện, kích thước không đều, đường kính 2 μm đến 23 μm; hạt tinh bột tròn hoặc hình cầu đường kính 25 μm đến 35 μm. Rốn hạt dạng khoang hoặc phân nhánh 2 đến 5; không có vân đồng tâm. Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rốn hạt.

B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml nước, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hỗ tinh bột).

C. Thêm 0,05 ml dung dịch iodid (TT) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương đậm, mất màu khi đun nóng.

**pH**

Từ 4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml nước không có carbon dioxide (TT) trong 60 s. Để yên 15 min.

**Tạp chất**

Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp glycerol - nước (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

**Chất oxy hóa**

Không được quá 20 phần triệu, tính theo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Phụ lục 7.10).

**Sulfur dioxide**

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

**Sắt**

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

Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), lọc. Dùng dịch lọc để đo.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 130 °C, 90 min).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)**

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10<sup>3</sup> CFU/g.

Tổng số nấm không được quá 10<sup>2</sup> CFU/g.

Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli*.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Tả dược.



**TINH BỘT SẮN***Amylum Manihoti*

Tinh bột sắn là bột đã tinh chế được lấy từ thân rễ (quen gọi là củ) của cây sắn (*Manihot utilissima* Pohl.), họ thầu dầu (Euphorbiaceae).

**Tính chất**

Bột rất mịn, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt nhẹ. Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.

**Định tính**

A. Quan sát dưới kính hiển vi thấy: Phần lớn là hạt tinh bột đơn hình cầu, một số hình tròn, kích thước không đều, hạt nhỏ có kích thước 5  $\mu\text{m}$  đến 10  $\mu\text{m}$ , hạt lớn có kích thước 20  $\mu\text{m}$  đến 35  $\mu\text{m}$ . Rón hạt ở tâm, dạng điểm, vạch hoặc phân 3 nhánh, vân đồng tâm không rõ. Một số hạt tinh bột kép đôi hoặc 3 không đều.

B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml nước, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).

C. Thêm 0,05 ml dung dịch iodid (TT<sub>1</sub>) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu xanh đen, màu biến mất khi đun nóng, màu xanh đen trở lại khi để nguội.

**Giới hạn acid**

Lấy 10 g chế phẩm, thêm 100 ml ethanol 70 % (TT) đã trung hòa trước bằng 0,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT), lắc trong 1 h, lọc. Lấy 50,0 ml dịch lọc, chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đến khi chuyển màu dung dịch.

Thế tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đã dùng không được quá 2,0 ml.

**Tạp chất**

Hầu như không được có màng tế bào và nguyên sinh chất.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).  
(1 g, 100 °C đến 105 °C).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).  
Dùng 1 g chế phẩm.

**Giới hạn nhiễm khuẩn** (Phụ lục 13.6)

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*.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín.

**Loại thuốc**

Tá dược.

**TINH BỘT THỦY PHÂN***Amylum pregelificatum*

Tinh bột thủy phân là tinh bột được xử lý bằng hóa học hoặc cơ học với sự có mặt của nước nhằm làm vỡ một phần hoặc hoàn toàn các hạt tinh bột, sau đó được làm khô. Tinh bột thủy phân không có thêm các chất phụ gia nhưng có thể được biến đổi để cải thiện tính chất chịu nén và tính chất chảy.

**Tính chất**

Bột màu trắng hoặc trắng ngà, trương nở trong nước lạnh.

**Định tính**

A. Soi kính hiển vi dùng hỗn hợp đồng thể tích glycerin (TT) và nước, thấy những đám hoặc mảnh mờ màu trắng hoặc trắng ngà, không đồng đều, có bề mặt gồ ghề. Dưới ánh sáng phân cực thấy các hạt tinh bột có dấu chữ thập đen để nhận thấy ở rón hạt.

B. Phân tán (không đun nóng) 0,5 g chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 0,05 ml dung dịch iod 0,01 N (CĐ), xuất hiện màu từ tím đỏ đến xanh lam.

**pH**

Thêm từ từ 3,0 g chế phẩm vào 100,0 ml nước không có carbon dioxyd (TT), vừa thêm vừa khuấy đều đến khi thu được dung dịch đồng nhất. pH của dung dịch thu được từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Sắt**

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

Hòa tan cần thu được ở mục Tro sulfat trong 20 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Lọc, dùng dịch lọc để thử.

**Chất oxy hóa**

Đạt yêu cầu phép thử Xác định các chất oxy hóa (Phụ lục 7.10). Dùng hỗn hợp đồng thể tích nước và methanol (TT) làm dung môi.

**Sulfur dioxyd**

Không được quá 80 phần triệu.

Lấy 20,0 g chế phẩm, lắc kỹ với 200,0 ml dung dịch natri sulfat khan 20 % và lọc. Lấy 100,0 ml dịch lọc trong, thêm 3 ml dung dịch hồ tinh bột (TT), chuẩn độ bằng dung dịch iod 0,01 N (CĐ) tới khi xuất hiện màu xanh.

Thế tích dung dịch iod 0,01 N (CĐ) đã dùng không được quá 2,7 ml.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g, 130 °C, 90 min).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).  
Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Tạp chất lạ**

Soi kính hiển vi dùng hỗn hợp đồng thể tích *glycerin* (TT) và *nước*, giữa các hạt tinh bột, chỉ được phép có rất ít (vết) tạp chất lạ.

**Giới hạn nhiễm khuẩn** (Phụ lục 13.6)

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá  $10^3$  CFU/g và tổng số nấm không được quá  $10^2$  CFU/g.

Chế phẩm không được có *Salmonella* và *Escherichia coli*.

**Bảo quản**

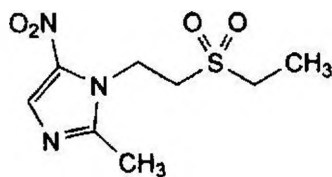
Bảo quản trong đồ đựng kín.

**Loại thuốc**

Tá dược.

**Nhãn**

Ghi rõ loại tinh bột được dùng làm nguyên liệu sản xuất Tinh bột thủy phân.

**TINIDAZOL***Tinidazolium*

$C_8H_{13}N_3O_4S$

P.t.l: 247,3

Tinidazol là 1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-2-methyl-5-nitro-1H-imidazol, phải chứa từ 98,0% đến 101,0%  $C_8H_{13}N_3O_4S$  tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh gần như trắng hoặc vàng nhạt, thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và trong methylen clorid, hơi tan trong methanol.

**Định tính**

Có thể chọn 1 trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có hấp thụ cực đại ở 310 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại từ 340 đến 360.

C. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 125 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).

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

*Bản mỏng*: *Silica gel GF<sub>254</sub>*. Hoạt hóa ở 110 °C trong 1 h và để nguội.

*Dung môi khai triển*: *Butanol - ethyl acetat* (25 : 75).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu*: Hòa tan 20 mg tinidazol chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

E. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, thêm khoảng 10 mg *bột kê m* (TT), 0,3 ml *acid hydrochloric* (TT) và 1 ml *nước*. Đun trong cách thủy 5 min rồi để nguội. Dung dịch 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 *aceton* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V<sub>5</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trong điều kiện tránh ánh sáng.

*Pha động*: *Acetonitril - methanol - nước* (10 : 20 : 70).

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

*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 5,0 mg tạp chất A chuẩn của tinidazol và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của tinidazol trong 10,0 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng pha động.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 320 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành*:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tinidazol.

Thời gian lưu tương đối so với tinidazol (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,6; 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 A và pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

**Giới hạn:**

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 (3) (0,2 %).

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

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) (0,4 %).

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 2-methyl-5-nitro-1H-imidazol.

Tạp chất B: 1-[2-(ethylsulphonyl)ethyl]-2-methyl-4-nitro-1H-imidazol.

**Kim loại nặng**

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 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; 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 0,150 g chế phẩm trong 25 ml acid acetic khan (TT). Định lượng 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 24,73 mg  $C_8H_{13}N_3O_4S$ .

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**VIÊN NÉN TINIDAZOL****Tabellae Tinidazoli**

Là viên nén bao phim chứa tinidazol.

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

**Hàm lượng tinidazol**,  $C_8H_{13}N_3O_4S$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol cho vào ống nghiệm, đốt nóng nhẹ tạo khí sulfur dioxide có mùi hắc và làm đen giấy lọc tẩm dung dịch thủy ngân nitrat (TT).

B. Hòa tan một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol trong 5 ml dung dịch acid sulfuric 5 % (TT), lắc kỹ, lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml dung dịch bão hòa acid picric (TT), xuất hiện tủa màu vàng.

C. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng phải có hai cực đại ở bước sóng 317 nm và 229 nm, một cực tiểu ở bước sóng 263 nm.

**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: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 317 nm. Tính hàm lượng tinidazol,  $C_8H_{13}N_3O_4S$  đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1%, 1 cm). Lấy 365 là giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 317 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng tinidazol,  $C_8H_{13}N_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg tinidazol vào bình định mức 200 ml, thêm nước vào và hòa tan bằng cách làm ấm, lắc liên tục 10 min, để nguội về nhiệt độ phòng, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc bằng giấy lọc khô, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức, lắc đều. Pha dung dịch tinidazol chuẩn có nồng độ 0,0012 % trong nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 317 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng tinidazol,  $C_8H_{13}N_3O_4S$ , dựa theo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_8H_{13}N_3O_4S$  của tinidazol chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.

**TITAN DIOXYD***Titanii dioxidum*TiO<sub>2</sub> P.t.l : 79,9Titan dioxyd phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % TiO<sub>2</sub>.**Tính chất**

Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, không tan trong acid vô cơ loãng nhưng tan chậm trong acid sulfuric đặc nóng.

**Định tính**

*Dung dịch S<sub>1</sub>*: Lắc 20,0 g chế phẩm với 30 ml *acid hydrochloric đậm đặc (TT)* trong 1 min. Thêm 100 ml *nước cất (TT)*, đun sôi. Lọc nóng cho đến khi thu được dung dịch trong. Rửa giấy lọc bằng 60 ml *nước cất (TT)* và pha loãng dịch lọc thu được đến 200 ml bằng *nước cất (TT)*.

*Dung dịch S<sub>2</sub>*: Trộn 0,500 g chế phẩm với 5 g *natri sulfat khan (TT)* trong bình nón cổ dài chịu nhiệt 300 ml. Thêm 10 ml *nước*, trộn đều. Thêm 10 ml *acid sulfuric (TT)*, đun sôi mạnh cho đến khi thu được dung dịch trong. Làm lạnh, thêm từ từ hỗn hợp chứa 30 ml *nước* và 10 ml *acid sulfuric (TT)* đã làm lạnh, tiếp tục làm lạnh và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

A. Đun nóng mạnh, chế phẩm có màu vàng nhạt và mất màu khi làm lạnh.

B. Thêm 0,1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT)* vào 5 ml *dung dịch S<sub>2</sub>*. Dung dịch xuất hiện màu đỏ cam.

C. Thêm 0,5 g *kẽm hạt (TT)* vào 5 ml *dung dịch S<sub>2</sub>*. Sau 45 min, hỗn hợp có màu xanh tím.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Dung dịch S<sub>2</sub> không được đục hơn độ đục hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Giới hạn acid - kiềm**

Thêm 50 ml *nước cất không có carbon dioxyd (TT)* vào 5,0 g chế phẩm, lắc trong 5 min. Ly tâm hay lọc cho đến khi thu được dung dịch trong. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* dùng để chuyển màu chỉ thị không được quá 1,0 ml.

**Các chất tan trong nước**

Không được quá 0,5 %.

Lấy 10,0 g chế phẩm, thêm dung dịch chứa 0,5 g *amonii sulfat (TT)* trong 150 ml *nước*, đun sôi trong 5 min. Để nguội, pha loãng thành 200 ml với *nước* và lọc cho đến khi thu được dung dịch trong. Lấy 100 ml dịch lọc, bốc hơi đến cạn và nung cân ở 600 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cân thu được không được quá 25 mg.

**Antimony**

Không được quá 0,01 %.

Lấy 10 ml dung dịch S<sub>2</sub>, thêm 10 ml *acid hydrochloric (TT)* và 10 ml *nước*. Làm lạnh đến 20 °C (nếu cần), thêm 0,15 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*. Sau 5 min, thêm 5 ml *dung dịch hydroxylamin hydrochlorid 1 %* và 10 ml *dung dịch rhodamin B 0,01 %* vừa mới pha. Trộn đều mỗi khi thêm vào. Lắc mạnh với 10,0 ml *toluen (TT)* trong 1 min. Để yên tách lớp hoặc ly tâm 2 min nếu cần. Màu hồng xuất hiện trong lớp toluen không được đậm màu hơn màu hồng trong lớp toluen của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện, dùng hỗn hợp 5 ml dung dịch antimony chuẩn 1 phần triệu Sb, 10 ml *acid hydrochloric (TT)* và 15 ml dung dịch chứa 0,5 g *natri sulfat khan (TT)* và 2 ml *acid sulfuric (TT)* thay thế hỗn hợp 10 ml dung dịch S<sub>2</sub>, 10 ml *acid hydrochloric (TT)* và 10 ml *nước*.

**Arsen**

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân 0,5 g chế phẩm cho vào bình cầu đáy tròn có gắn nhiệt kế, cổ bình gắn với phễu có khóa và nối với ống dẫn khí vào một bình khác chứa 30 ml *nước*. Thêm 50 ml *nước*, 0,5 g *hydrazin sulfat (TT)*, 0,5 g *kali bromid (TT)* và 20 g *natri clorid (TT)*. Cho qua phễu từng giọt 25 ml *acid sulfuric (TT)*, đun nóng và giữ ở nhiệt độ 110 °C đến 115 °C trong 20 min. Hơi tạo ra được thu vào bình cầu chứa 30 ml *nước*. Pha loãng thành 50 ml với *nước*. Lấy 20 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp A.

**Bari**

Lấy 10 ml dung dịch S<sub>1</sub>, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*. Sau 30 min, dung dịch không được đục hơn hỗn hợp chứa 10 ml dung dịch S<sub>1</sub> và 1 ml *nước cất*.

**Kim loại nặng**

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

Pha loãng 10 ml dung dịch S<sub>1</sub> thành 20 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được, tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

**Sắt**

Không được quá 0,02 %.

Lấy 8 ml dung dịch S<sub>2</sub>, thêm 4 ml *nước*. Trộn đều và thêm 0,05 ml *nước brom (TT)*. Để yên 5 min, loại brom dư bằng luồng khí. Thêm 3 ml *dung dịch kali thiocyanat 9,7 %*, dung dịch không được có màu đậm hơn màu dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện, sử dụng 4 ml *dung dịch sắt mẫu 2 phần triệu Fe (TT)* và 8 ml *dung dịch acid sulfuric 20 % (TT)*.

**Định lượng**

Thêm 300 ml *dung dịch thủy ngân nitrat 2 %* và 2 ml *acid nitric (TT)* vào 300 g *kẽm hạt (TT)*, lắc mạnh trong 10 min và rửa với *nước cất*. Nhồi hỗn hợp kẽm vào cột thủy tinh dài khoảng 400 mm, đường kính 20 mm có khóa và đĩa lọc. Cho 100 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* qua cột, sau đó là 100 ml *nước cất*, lưu ý đảm bảo chất lỏng luôn

ngập mặt hỗn hồng. Cho hỗn hợp gồm 100 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và 100 ml nước cất sau đó là 100 ml nước cất lần lượt qua cột với tốc độ 3 ml/min. Dịch rửa giải thu vào bình nón 500 ml có chứa 50,0 ml dung dịch phen sít amoni sulfat 15 % trong hỗn hợp acid sulfuric - nước (1 : 3). Thêm 0,1 ml dung dịch feroin sulfat (TT), chuẩn độ ngay lập tức bằng dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ) đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh lá ( $n_1$  ml). Cho lần lượt hỗn hợp chứa 50 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và 50 ml nước cất, 20,0 ml dung dịch S<sub>2</sub>, hỗn hợp chứa 50 ml acid sulfuric loãng (TT) và 50 ml nước cất, sau cùng là 100 ml nước cất với tốc độ 3 ml/min. Dịch rửa giải thu vào bình nón 500 ml có chứa 50 ml dung dịch phen sít amoni sulfat 15 % trong hỗn hợp acid sulfuric - nước (1 : 3). Rửa phần cuối cột với nước cất. Thêm 0,1 ml dung dịch feroin sulfat (TT), chuẩn độ ngay lập tức bằng dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ) đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh lá ( $n_2$  ml).

Hàm lượng phần trăm TiO<sub>2</sub> được tính bằng công thức:

$$3,99 (n_2 - n_1)/m$$

Trong đó, m là khối lượng (g) chế phẩm dùng để pha dung dịch S<sub>2</sub>.

**Bảo quản**

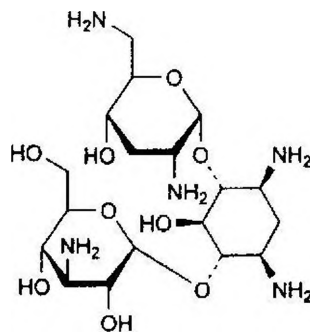
Bao bì kín.

**Loại thuốc**

Chất bảo vệ, tá dược.

**TOBRAMYCIN**

*Tobramycinum*



C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>

P.t.l: 467,5

Tobramycin là 4-O-(3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-deoxy-6-O-(2,6-diamino-2,3,6-trideoxy-α-D-ribohexopyranosyl)-L-streptamin, được điều chế từ *Streptomyces tenebrarius* hoặc bằng các phương pháp khác, phải chứa không ít hơn 900 μg C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> trong 1 mg, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột trắng hoặc gần như trắng. Dễ 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 G.

Dung môi triển khai: Methanol - amoniac - cloroform (60 : 30 : 25).

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg tobramycin chuẩn trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 3 μl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để dung môi bay hơi và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min. Ngay lập tức phun dung dịch ninhydrin (TT) 1 % trong hỗn hợp dung môi 1-butanol - pyridin (100 : 1). Vết tobramycin có màu hồng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết duy nhất có vị trí tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

**pH**

Từ 9,0 đến 11,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxide (TT) để đo.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.3).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Dung dịch natri clorid 29,2 % - ethanol 96 % - nước (50 : 30 : 20).

Dung dịch hypoclorit loãng: Pha loãng 20 ml dung dịch natri hypoclorit (TT) thành 100 ml bằng nước.

Thuốc thử tinh bột - kali iodid: Hòa tan 1,1 g kali iodid (TT) trong 60 ml nước, đun sôi trong 15 min, thêm từ từ hỗn dịch của 1,5 g tinh bột (TT) trong 10 ml nước. Thêm 25 ml nước và đun sôi trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Chuyển 50 mg chế phẩm vào bình định mức 10 ml, thêm 7 ml nước để hòa tan và điều chỉnh đến pH 5,5 ± 0,4 bằng dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT). Thêm nước đến vạch, trộn đều.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch thử bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,05 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 1 μl các dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để dung môi bay hơi dưới luồng không khí nóng và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min. Phun lên bản mỏng đang nóng dung dịch hypoclorit loãng. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí lạnh đến khi phần bản mỏng đã phun ở dưới

vạch chấm chỉ cho màu xanh lam nhạt khi nhỏ một giọt thuốc thử tinh bột - kali iodid.

Tiếp tục phun bản mỏng bằng thuốc thử tinh bột - kali iodid, các vết có màu đỏ tía hơi xanh xuất hiện ngay. Bắt kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1,0 %).

#### Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g chế phẩm.

#### Tro sulfat

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 9.9; phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

#### Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 2,00 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.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 2,0 g tris(hydroxymethyl)aminoethan (TT) trong 800 ml nước. Thêm 20 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT) vào dung dịch thu được và pha loãng thành 2000 ml bằng acetonitril (TT). Để nguội, lọc qua màng lọc 0,2 µm. Điều chỉnh nếu cần.

**Thuốc thử 2,4-dinitroflouobenzen:** Pha dung dịch 2,4-dinitroflouobenzen (TT) có nồng độ 10 mg/ml trong ethanol 96 % (TT). Dung dịch được dùng trong vòng 5 ngày sau khi pha, bảo quản trong tủ lạnh.

**Thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan:** Pha dung dịch chuẩn gốc chứa tris(hydroxymethyl)aminomethan (TT) nồng độ 15 mg/ml trong nước. Dung dịch này dùng được trong vòng 1 tháng, bảo quản trong tủ lạnh. Lấy 40 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức 200 ml, thêm dimethyl sulfoxid (TT) và trộn đều, thêm dimethyl sulfoxid (TT) đến vạch. Thuốc thử này được dùng trong vòng 4 h. (Nếu nhúng chìm trong nước đá ở nhiệt độ dưới 10 °C thì có thể dùng thuốc thử này trong vòng 8 h).

**Dung dịch thử:** Cân chính xác khoảng 55 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và thêm nước để hòa tan chế phẩm, sau đó thêm nước đến vạch. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng nước.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 55 mg tobramycin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT) và thêm nước để hòa tan chế phẩm, sau đó thêm nước đến vạch. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng nước.

**Tạo dẫn xuất:** [Chú ý: Làm nóng các dung dịch ở cùng nhiệt độ, cùng thời gian. Các bình được đặt vào và lấy ra khỏi bể cách thủy (được duy trì nhiệt độ ở 60 °C) đồng thời]. Lần lượt thêm vào 3 bình định mức khác nhau 4,0 ml dung dịch chuẩn; 4,0 ml dung dịch thử và 4,0 ml nước. Thêm

vào mỗi bình 10 ml thuốc thử 2,4-dinitroflouobenzen và 10 ml thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan, lắc đều và đậy nắp bình. Để các bình vào bể cách thủy được duy trì ở 60 °C ± 2 °C trong 50 min ± 5 min. Lấy bình ra, để yên 10 min. Thêm acetonitril (TT) đến gần vạch (cách vạch khoảng 2 ml), để nguội về nhiệt độ phòng và thêm acetonitril (TT) đến vạch, lắc đều. Các dung dịch thu được sau khi tạo dẫn xuất lần lượt là các dung dịch dẫn xuất chuẩn, dung dịch dẫn xuất thử và dung dịch mẫu trắng.

**Dung dịch phân giải:** Chuẩn bị dung dịch mới pha p-naphtholbenzen (TT) có nồng độ 0,24 mg/ml trong acetonitril (TT). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng dung dịch dẫn xuất chuẩn.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 365 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng để xác định pic dung môi và pic thuốc thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic p-naphtholbenzen so với pic tobramycin khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic p-naphtholbenzen và pic tobramycin ít nhất là 4,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch dẫn xuất chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tobramycin  $C_{18}H_{37}N_5O_9$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic đáp ứng thu được từ dung dịch dẫn xuất chuẩn, dung dịch dẫn xuất thử và hàm lượng  $C_{18}H_{37}N_5O_9$  của tobramycin chuẩn.

#### Bảo quản

Nếu chế phẩm vô khuẩn, phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

#### Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

#### Chế phẩm

Thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

## THUỐC NHỎ MẮT TOBRAMYCIN

### Collyrium Tobramycin

Thuốc nhỏ mắt tobramycin là dung dịch vô khuẩn của tobramycin trong nước, có thể có thêm các tá dược thích hợp như chất đệm, chất bảo quản, chất phân tán hay chất điều chỉnh độ đẳng trương.

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

**Hàm lượng tobramycin**,  $C_{18}H_{37}N_5O_9$ , từ 90,0 % đến 120,0 % 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 triển khai: Methanol - amoniac đậm đặc - methylen clorid (50 : 33 : 17).*

*Dung dịch thử: Pha loãng (nếu cần) một thể tích chế phẩm trong nước để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin khoảng 3 mg/ml.*

*Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch tobramycin chuẩn trong nước có nồng độ 3 mg/ml.*

*Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3,0 mg neomycin sulfat chuẩn và 3,0 mg kanamycin monosulfat chuẩn trong 1 ml dung dịch đối chiếu (1).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí nóng. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 46,0 %. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 đến 10 min. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết chính tách nhau rõ ràng.*

B. Lấy 2 ml chế phẩm, thêm 5 ml dung dịch ninhydrin 0,1 % trong ethanol 96 %, và đun trong cách thủy 3 min. Màu xanh tím xuất hiện.

#### pH

Từ 7,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

#### Định lượng

Định lượng theo phương pháp Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9). 1000 IU tương đương với 1 mg tobramycin,  $C_{18}H_{37}N_5O_9$ .

#### Bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nơi mát, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Kháng sinh.

#### Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,3 %.

### THUỐC TIÊM TOBRAMYCIN

#### *Injectio Tobramycini*

Là dung dịch vô khuẩn của tobramycin trong nước để pha thuốc tiêm có thêm acid sulfuric.

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

**Hàm lượng tobramycin**,  $C_{18}H_{37}N_5O_9$ , từ 90,0 % đến 120,0 % 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: Methanol - amoniac đậm đặc - cloroform (60 : 40 : 20).*

*Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm với nước để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin 4 mg/ml.*

*Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg tobramycin chuẩn trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.*

*Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4,0 mg kanamycin sulfat chuẩn và 4,0 mg neomycin sulfat chuẩn trong 1 ml dung dịch đối chiếu (1).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ 5  $\mu$ l mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng luồng khí ẩm. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 46,0 %. Sấy ở 105 °C trong 5 - 10 min. Vết chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết tách ra rõ ràng.*

B. Lấy một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 6 mg tobramycin, thêm 2 ml nước. Thêm tiếp 5 ml dung dịch ninhydrin 0,1 % trong ethanol 96 % và đun trong cách thủy 3 min. Màu xanh tím xuất hiện.

C. Chế phẩm cho các phép thử định tính của sulfat (Phụ lục 8.1).

#### pH

Từ 3,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

#### Tạp chất liên quan

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

*Bản mỏng: Silica gel H.*

*Dung môi khai triển: Amoniác đậm đặc - butan-2-on - ethanol 96 % (1 : 1 : 1).*

*Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm với dung dịch amoniác 0,01 M để thu được dung dịch chứa 40 mg tobramycin trong 4 ml. Lắc 4 ml dung dịch này với 10 ml ether (TT), sử dụng lớp nước.*

*Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 50 ml với dung dịch amoniác 0,01 M.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 4  $\mu$ l mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến*

khí dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Sấy ở 110 °C trong 10 min. Phun ngay bản mỏng khi còn nóng với dung dịch được pha ngay trước khi dùng, bằng cách pha loãng *dung dịch natri hypochlorid* (3 % clor) với nước để thu được dung dịch chứa 0,5 % clor. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí lạnh cho đến khi phần bản mỏng được phun thuốc thử dưới vạch xuất phát chỉ cho màu xanh rất nhạt với 1 giọt *dung dịch hồ tinh bột có kali iodid (TT)* (tránh để lâu ngoài không khí lạnh). Phun bản mỏng với *dung dịch hồ tinh bột có kali iodid (TT)*. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

#### Nội độc tố vi khuẩn

Pha loãng chế phẩm với nước BET (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 20 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử (Phụ lục 13.2).

#### Định lượng

Định lượng theo phương pháp Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9). 1000 IU tương đương với 1 mg tobramycin, C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>.

#### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

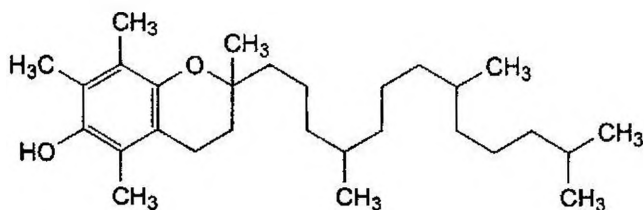
Kháng sinh.

#### Nồng độ thường dùng

20 mg/ml; 80 mg/ml.

### all-*rac*-ALPHA TOCOPHEROL \*

#### *Alpha tocopherolum*



C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>

P.t.l: 430,7

all-*rac*-Alpha tocopherol là all-*rac*-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol, phải chứa từ 96,0 % đến 101,5 % C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>.

#### Tính chất

Chất lỏng sánh như dầu, không màu hoặc màu nâu hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, ethanol khan, dicloromethan và trong các dầu béo.

#### Định tính

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của  $\alpha$ -tocopherol chuẩn.

B. Góc quay cực: Từ -0,01° đến +0,01° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *ethanol khan (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

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

*Dung môi khai triển*: Cyclohexan - ether (80 : 20).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 2 ml cyclohexan (TT).

*Dung dịch đối chiếu*: Hòa tan 10 mg  $\alpha$ -tocopherol chuẩn trong 2 ml cyclohexan (TT).

*Cách tiến hành*: Chăm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, làm khô bằng luồng không khí và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

#### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Dùng phương pháp chuẩn hóa điện tích pic.

*Dung dịch chuẩn nội*: Hòa tan 1,0 g squalan (TT) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch thử (1)*: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

*Dung dịch thử (2)*: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml cyclohexan (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 0,100 g  $\alpha$ -tocopherol chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Hòa tan 10 mg chế phẩm và 10 mg  $\alpha$ -tocopheryl acetat (TT) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (3)*: Hòa tan 10 mg chuẩn all-*rac*- $\alpha$ -tocopherol để định tính pic (chứa các tạp chất A, B và D) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (4)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng cyclohexan (TT), sau đó lại pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng cyclohexan (TT).

*Điều kiện sắc ký*:

Cột mao quản, dài 30 m, đường kính 0,25 mm, pha tĩnh là poly(dimethyl)siloxan (TT) (bề dày lớp phim 0,25  $\mu$ m).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột là 280 °C, buồng tiêm và detector là 290 °C.

Tốc độ dòng 1 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.

Thể tích tiêm: 1  $\mu$ l.



**Cách tiến hành:**

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic all-*rac*- $\alpha$ -tocopherol.

Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ của chuẩn all-*rac*- $\alpha$ -tocopherol để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic do các tạp chất A, B, C và D. Thời gian lưu tương đối so với all-*rac*- $\alpha$ -tocopherol (thời gian lưu khoảng 13 min): Squalan khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 1,05 và tạp chất D cũng khoảng 1,05.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic all-*rac*- $\alpha$ -tocopherol và pic  $\alpha$ -tocopheryl acetat ít nhất là 3,5.

**Giới hạn:**

Tạp chất A: Tối đa 0,5 %.

Tạp chất B: Tối đa 1,5 %.

Tổng tạp chất C và D: Tối đa 1,0 %.

Bất kỳ tạp chất nào khác: Mỗi tạp chất tối đa 0,25 %.

Tổng tất cả các tạp chất: Tối đa 2,5 %.

Giới hạn loại bỏ: Diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: all-*rac*-*trans*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8, 12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ol.

Tạp chất B: all-*rac*-*cis*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ol.

Tạp chất C: 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-5-[(all-*RS,E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]phenol.

Tạp chất D: (all-*RS,all-E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octa-methyldotriaconta-12,14,18-trien.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm  $C_{29}H_{50}O_2$  dựa vào hàm lượng công bố trên nhãn của  $\alpha$ -tocopherol chuẩn.

**Bảo quản**

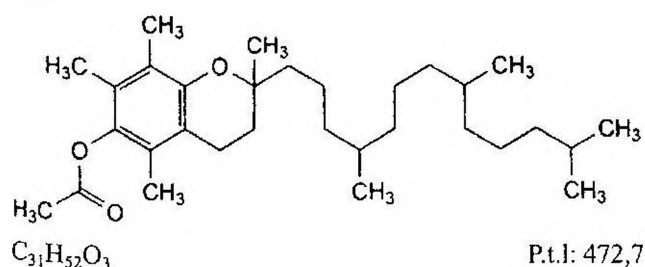
Trong khí trơ, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**all-*rac*-ALPHA TOCOPHERYL ACETAT**

*Alpha tocopheryli acetat*



all-*rac*-Alpha tocopheryl acetat là 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl acetat, phải chứa từ 96,5 % đến 101,0 %  $C_{31}H_{52}O_3$ .

**Tính chất**

Chất lỏng sánh như dầu, trong, không màu hoặc màu vàng hơi ánh lục. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acetone, trong ethanol khan và trong các dầu béo.

**Định tính**

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của  $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn.

B. Góc quay cực: Từ  $-0,01^\circ$  đến  $+0,01^\circ$  (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong ethanol khan (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - ether (80 : 20).

Dung dịch thử: Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml cyclohexan (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan khoảng 10 mg  $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn trong 2 ml cyclohexan (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và làm khô trong luồng không khí. Kiểm tra bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic.

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 1,0 g squalan (TT) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml cyclohexan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,100 g  $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chế phẩm và 10 mg  $\alpha$ -tocopherol (TT) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cyclohexan (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg chuẩn all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, E) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng cyclohexan (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử được thành 10,0 ml bằng cyclohexan (TT).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột mao quản, dài 30 m, đường kính 0,25 mm, chất mang *poly(dimethyl)siloxan (TT)* (bề dày phim 0,25  $\mu$ m).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột 280 °C; buồng tiêm và detector 290 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.

Thể tích tiêm: 1  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và các dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của *all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetat*.

Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ của chuẩn *all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetat* để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic của các tạp chất A, B, D, và E.

Thời gian lưu tương đối so với *all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetat* (thời gian lưu khoảng 15 min): Squalan khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,05 và tạp chất E khoảng 1,05.

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 *all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetat* ít nhất là 3,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), diện tích của pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn 0,2 % so với diện tích của pic tương ứng với *all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetat*.

**Giới hạn:**

Các tạp chất A và C: Tối đa mỗi tạp chất không quá 0,5 %.

Tạp chất B: Tối đa 1,5 %.

Tổng tạp chất D và E: Tối đa 1,0 %.

Bất kỳ tạp chất nào khác, mỗi tạp chất tối đa 0,25 %.

Tổng tất cả các tạp chất: Tối đa 2,5 %.

Giới hạn loại bỏ: Diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: *all-rac-trans-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat*.

Tạp chất B: *all-rac-cis-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8, 12-trimethyl tridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat*.

Tạp chất C: *all-rac- $\alpha$ -tocopherol*.

Tạp chất D: 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-5-[(*all-RS,E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]phenyl acetat.

Tạp chất E: (*all-RS,all-E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octamethyl dotriaconta-12,14,18-trien.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm  $C_{31}H_{52}O_3$  dựa vào hàm lượng công bố trên nhãn của *all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetat* chuẩn.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**NANG MỀM VITAMIN E**

***Molles capsulae Vitamini E***

Là nang mềm chứa một trong các dạng vitamin E: d- hoặc dl-alpha tocopherol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ); d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat ( $C_{31}H_{52}O_3$ ).

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 E**, từ 95,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

**Dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat** (Dùng dung cụ thủy tinh tránh ánh sáng): Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 220 mg d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat vào bình nón có nút mài 150 ml, cho vào 25 ml *ethanol (TT)* để hòa tan. Thêm 20 ml hỗn hợp gồm *acid sulfuric (TT)* và *ethanol (TT)* (1 : 7) và đun hồi lưu trong 3 h trong điều kiện tránh ánh sáng. Làm nguội, chuyển vào bình định mức 200 ml rồi pha loãng bằng hỗn hợp gồm *acid sulfuric (TT)* và *ethanol (TT)* (1 : 72) vừa đủ đến vạch và trộn đều.

A. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 10 mg alpha tocopherol trong 10 ml *ethanol (TT)* hoặc dùng 10 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat, vừa lắc vừa thêm 2 ml *acid nitric (TT)*, đun nóng khoảng 75 °C trong 15 min sẽ xuất hiện màu đỏ sáng hoặc màu cam.

B. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg alpha tocopherol trong 50 ml *ether (TT)*. Đối với alpha tocopheryl acetat, lấy 100 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat vào bình gạn và thêm 200 ml nước, chiết lần đầu với 75 ml, rồi với 25 ml *ether (TT)*, gộp dịch chiết ether vào một bình gạn khác. Thêm vào dịch chiết ether hoặc dung dịch ether ở trên 20 ml dung dịch *kali fericyanid 10 %* trong *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)* và lắc 3 min. Rửa lớp ether 4 lần, mỗi lần với 50 ml nước, bỏ nước rửa và làm khan dịch ether bằng *natri sulfat khan (TT)*. Bốc hơi dịch ether trên cách thủy ở áp suất giảm hoặc trong bầu khí nitơ cho đến khi còn khoảng 7 đến 8 ml rồi ngừng cung cấp nhiệt và để ether bốc hơi trong không khí đến khi thu được cặn. Lặp tức hòa tan cặn trong 5,0 ml *isooctan (TT)* và tiến hành xác định góc quay cực (Phụ lục 6.4). Tính góc quay cực riêng với C là nồng độ (%) tocopherol trong dung dịch đem thử được xác định từ phần Định lượng. Dạng đồng phân d- có góc quay cực riêng không nhỏ hơn +24°, dạng dl- có góc quay cực riêng bằng 0.

C. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Methanol - nước* (49 : 1).

**Dung dịch thử:** Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 nang. Dùng một dao nhọn hay dụng cụ khác mờ các nang ra sao cho không bị thất thoát các mảnh vỏ nang. Chuyển toàn bộ lượng thuốc trong nang vào cốc có mỏ 100 ml. Rửa vỏ nang bằng *ether ethylic* (TT) hoặc *n-hexan* (TT), làm khô vỏ nang dưới dòng khí nóng cho tới khi không còn ngửi thấy mùi dung môi, để nguội trong bình hút ẩm. Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 vỏ nang, tính khối lượng trung bình thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 50 mg vitamin E vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg vitamin E chuẩn [ $\alpha$ -tocopherol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ) hoặc  $\alpha$ -tocopheryl acetat ( $C_{31}H_{52}O_3$ )] vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan 50 mg  $\alpha$ -tocopherol chuẩn và 50 mg  $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn trong 50 ml *ethanol* (TT).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm đến 30 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 hoặc 10  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 284 nm đối với  $\alpha$ -tocopherol acetat và 292 nm đối với  $\alpha$ -tocopheryl.

Tốc độ dòng: 1 đến 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành**

Tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiêm dung dịch phân giải: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic  $\alpha$ -tocopherol và  $\alpha$ -tocopheryl acetat không nhỏ hơn 2,6.

Tiêm dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa các lần tiêm nhắc lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,8 %.

Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng vitamin E theo diện tích pic chính của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng vitamin E trong dung dịch chuẩn.

Hoạt lực của vitamin E được tính theo đơn vị USP.

1 mg dl- $\alpha$ -tocopherol = 1,1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg dl- $\alpha$ -tocopheryl acetat = 1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d- $\alpha$ -tocopherol = 1,49 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d- $\alpha$ -tocopheryl acetat = 1,36 đơn vị USP vitamin E.

### Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

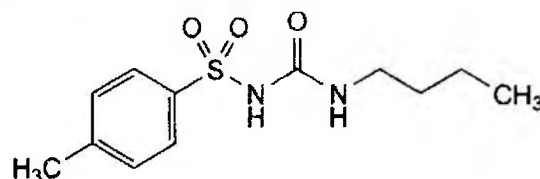
Vitamin.

### Hàm lượng thường dùng

100 IU, 400 IU.

## TOLBUTAMID

### Tolbutamidum



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$

P.t.l: 270,3

Tolbutamid là 1-butyl-3-[(4-methylphenyl) sulfonyl] ure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong acetone và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch 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 tolbutamid chuẩn.

B. Điểm chảy từ 126 °C đến 130 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 245 nm đến 300 nm, có 3 cực đại hấp thụ ở 258 nm, 263 nm, 275 nm và một vai tại 268 nm.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 250,0 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ trong khoảng bước sóng 220 nm đến 235 nm, dung dịch có một cực đại hấp thụ tại 228 nm, giá trị A (1 %, 1 cm) tại 228 nm từ 480 đến 520.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 8 ml *dung dịch acid sulfuric 50 %* (TT) và đun nóng dưới sinh hàn hồi lưu 30 min. Để nguội, thu được các tinh thể sau khi kết tinh lại từ nước nóng và sấy ở 105 °C, có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 135 °C đến 140 °C.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và thêm 5 ml *nước*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### pH

Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Lấy 2,0 g chế phẩm, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxide* (TT) và đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm nguội nhanh và lọc.

### Tạp chất liên quan

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

**Pha động:** *Acetonitril* (TT) - *Dung dịch đệm pH 3,5* (35 : 65).

*Dung dịch đệm pH 3,5:* Dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 g/l được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng acid phosphoric (TT).

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

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

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 10 mg toluensulfonamid (TT) (tạp chất A) và 10 mg toluensulfonylure (TT) (tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 10,0 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 × 4,6 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 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tolbutamid.

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

Thời gian lưu tương đối so với tolbutamid (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3.

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

*Giới hạn:*

Các tạp chất: 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 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

*Ghi chú:*

Tạp chất A: (4-methylphenyl)sulfonamid (toluenesulfonamid).

Tạp chất B: 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ure (toluenesulfonylure).

Tạp chất C: 1-azepan-1-yl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ure (tolazamid).

### Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2.

Chuẩn bị dung dịch chì mẫu 0,5 phần triệu Pb bằng cách pha loãng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp 20 ml nước và 40 ml *ethanol 96 %* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), dùng 1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 27,03 mg C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

### Chế phẩm

Viên nén.

## VIÊN NÉN TOLBUTAMID

### Tabellae Tolbutamidi

Là viên nén chứa tolbutamid.

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 tolbutamid,** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 g tolbutamid, chiết với 10 ml *cloroform* (TT), lọc vào cốc nhỏ, dùng đũa thủy tinh cọ vào thành cốc để tinh thể hình thành, lọc lấy tinh thể, làm bay hơi dung môi cho tới khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phù hợp với phổ hồng ngoại của tolbutamid chuẩn.

### Độ hòa tan

(Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giò quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch có chứa 2,04 % *dinatri hydrophosphat* và 0,135 % *kali dihydrophosphat*.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 228 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng tolbutamid, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 417 làm giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 228 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng tolbutamid, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi triển khai: Acid formic khan - methanol - cloroform (2 : 8 : 90).*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g tolbutamid với 10 ml aceton (TT), lọc (giấy lọc Whatman số 1).*

*Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,015 % toluen-p-sulphonamid (TT) trong aceton (TT).*

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

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và 10 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, khi bản mỏng còn nóng, đặt vào bình đã có sẵn cốc nhỏ chứa dung dịch kali permanganat 5 % (TT) và thêm vào đó một lượng đồng thể tích acid hydrocloric (TT); đậy nắp bình, để yên bản mỏng trong bình 2 min, lấy bản mỏng ra đặt trước luồng khí lạnh đến khi khí clor thừa bay hết và phần bản mỏng dưới vạch xuất phát cho màu xanh nhạt với dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) (không để bản mỏng quá lâu trước luồng khí lạnh). Phun dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) để yên 5 min.*

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %). Thử nghiệm chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

**Định lượng**

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g tolbutamid, thêm 50 ml ethanol 96 % (TT) đã được trung hòa trước với dung dịch phenolphthalein (TT), lắc, làm nóng nhẹ trong nồi cách thủy để hòa tan, thêm 25 ml nước, 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 ứng với 27,03 mg C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

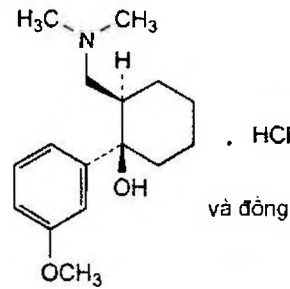
Thuốc chống đái tháo đường loại sulphonyl ure.

**Hàm lượng thường dùng**

0,25 g; 0,50 g.

**TRAMADOL HYDROCLORID**

*Tramadoli hydrochloridum*



C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.HCl

P.t.l: 299,8

Tramadol hydroclorid là (1*RS*,2*RS*)-2-[(dimethylamino methyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydroclorid phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.HCl, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong methanol, rất khó tan trong aceton.

**Định tính**

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

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

C. Dung dịch chế phẩm 1 % 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 và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

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

**Giới hạn acid**

Thêm 0,2 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,2 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch có màu đỏ. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 0,4 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD).

**Góc quay cực**

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

**Hàm lượng clorid**

Từ 11,6 % đến 12,1 %.

Hòa tan 150 mg chế phẩm trong 40 ml nước, vừa thêm 7,5 ml dung dịch acid nitric 4 N (TT) và 15,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) vừa khuấy đều. Chuẩn độ bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế, dùng hệ điện cực

bạc - thủy tinh (Phụ lục 10.2). Thực hiện song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ) tương đương với 3,545 mg clorid.

**Tạp chất B**

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Toluene - 2-propanol - dung dịch amoniac 25 % (80 : 19 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm nồng độ 50 mg/ml trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch tạp chất B chuẩn nồng độ 0,1 mg/ml trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký đã được bão hòa với hơi amoniac và để yên ít nhất 20 min. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, phun lên bản mỏng thuốc thử Dragendorff (TT) và làm khô trong 5 min. Phun bản mỏng đã làm khô với dung dịch natri nitrit (TT) 50 mg/ml đến khi vết tạp chất B trong dung dịch đối chiếu xuất hiện. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào tương ứng với vết tạp chất B không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: (2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon hydroclorid).

**Tạp chất hữu cơ**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic tramadol.

Tính phần trăm mỗi tạp chất (nếu có) dựa vào diện tích pic của mỗi tạp chất và tổng diện tích của tất cả các pic trên sắc ký đồ dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,4 %.

Ghi chú:

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

**Nước**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 2 ml acid trifluoroacetic (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động: Acetonitril - dung dịch A (30 : 70). Nếu cần thì điều chỉnh tỷ lệ các thành phần trong pha động để đạt yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chính xác chế phẩm trong pha động và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid 1,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác tramadol hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid 1,5 mg/ml.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Dung dịch chứa tramadol hydroclorid chuẩn 0,05 mg/ml và tạp chất A chuẩn 0,05 mg/ml trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và ghi lại sắc ký đồ. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A là 0,9 và của pic tramadol là 1,0; độ phân giải giữa pic tạp chất A và tramadol không được nhỏ hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.HCl dựa vào diện tích pic tramadol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.HCl trong tramadol hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

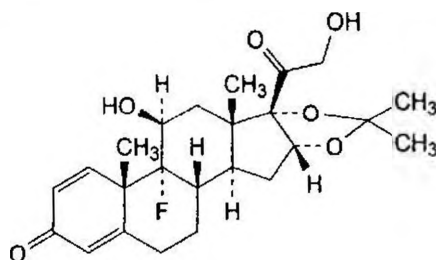
Thuốc giảm đau loại opioid.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang.

**TRIAMCINOLON ACETONID**

*Triamcinoloni acetonidum*



C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>6</sub>

P.t.l: 434,5

Triamcinolon acetonid là 9-fluoro-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>6</sub>, tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B

Nhóm II: C, D

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của triamcinolon acetonid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và triamcinolon acetonid chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol* (TT), bốc hơi đến khô. Ghi phổ mới các cần thu được bằng cách tạo đĩa với muối halogen hoặc tạo bột nhão với *parafin lỏng* (TT).

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

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

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

*Dung môi khai triển*: Trộn hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước* và 8 thể tích *methanol* (TT) với hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether* (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT).

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

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 20 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Hòa tan 10 mg triamcinolon hexacetonid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với dung dịch đối chiếu (1).

*Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay 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, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

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

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

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

*Dung môi khai triển*: Trộn hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước* và 8 thể tích *methanol* (TT) với hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether* (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT).

*Dung dịch thử (1)*: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch thử (2)*: Trong một bình gạn, hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1,5 ml *acid acetic băng* (TT), thêm 0,5 ml dung dịch *chrom trioxyl* (TT) 2 % và để yên 60 min. Thêm 5 ml

*nước*, 2 ml *methylen clorid* (TT), lắc mạnh trong 2 min. Để cho tách lớp và sử dụng lớp dưới.

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

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Trong một bình gạn, hòa tan 10 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong 1,5 ml *acid acetic băng* (TT), thêm 0,5 ml dung dịch *chrom trioxyl* (TT) 2 % và để yên 60 min. Thêm 5 ml *nước*, 2 ml *methylen clorid* (TT), lắc mạnh trong 2 min. Để cho tách lớp và sử dụng lớp dưới.

*Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay 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, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R<sub>f</sub> cao hơn rõ rệt so với giá trị R<sub>f</sub> của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng* (TT) và nung trong chén nung đến khi thu được cặn gần như trắng (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml dung dịch *phenolphthalein* (TT) và khoảng 1 ml dung dịch *acid hydrochloric loãng* (TT) để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Thêm 1,0 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml dung dịch *alizarin S* (TT) và 0,1 ml dung dịch *zirconyl nitrat* (TT). Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

### Góc quay cực riêng

Từ +100° đến +107°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *dioxan* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Quá trình thử được tiến hành tránh ánh sáng.

*Pha động*: Trong một bình định mức dung tích 1000 ml, trộn 525 ml *methanol* (TT) với 400 ml *nước* và để cân bằng, điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng *nước*, trộn đều.

*Dung dịch thử*: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 7 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với *nước*.

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 2 mg triamcinolon acetonid chuẩn và 2 mg triamcinolon (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng pha động

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

*Điều kiện sắc ký*:

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong khoảng 10 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu (1). Thời gian lưu của triamcinolon khoảng 5 min và triamcinolon acetonid khoảng 17 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với triamcinolon và triamcinolon acetonid không nhỏ hơn 15; nếu cần điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động.

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của triamcinolon acetonid.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử: Diện tích của pic tương ứng với pic triamcinolon (tạp chất A) không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Tổng diện tích các pic, ngoài pic chính không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

#### Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

#### Định lượng

Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng triamcinolon acetonid,  $C_{24}H_{31}FO_6$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 355 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 238,5 nm.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Glucocorticoid.

#### Chế phẩm

Kem bôi da.

### KEM TRIAMCINOLON ACETONID

#### *Cremoris Triamcinoloni acetonidi*

Là kem bôi trên da có chứa triamcinolon acetonid trong tá dược kem thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng triamcinolon acetonid,  $C_{24}H_{31}FO_6$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Tính chất

Thuốc kem có màu trắng hoặc trắng hơi ngà, đồng nhất.

#### Định tính

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

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat*.

Dung dịch thử: Lấy một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 5 mg triamcinolon acetonid cho vào bình nón, thêm 50 ml *cloroform* (TT) và 15 g *natri sulfat khan* (TT), lắc mạnh đến khi tan, lọc và làm trong dịch lọc (nếu cần) bằng cách thêm *natri sulfat khan* (TT) và lọc lại. Làm bay hơi dung dịch thu được đến gần khô và hòa tan cân bằng 10 ml *cloroform* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch triamcinolon acetonid chuẩn 0,05 % trong *cloroform* (TT).

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra để ngoài không khí. Phun hỗn hợp đồng thể tích dung dịch *natri hydroxyd* 20 % (TT) và dung dịch *xanh tetrazolium* 0,2 % trong *methanol* (TT) lên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về màu sắc và vị trí với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ có một vết chính.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - nước (30 : 70), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 37 mg triamcinolon acetonid chuẩn vào bình định mức 50 ml, hòa tan bằng *isopropanol* (TT) và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *isopropanol* (TT). Pha loãng dung dịch thu được với cùng một thể tích pha động.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng kem chứa khoảng 1,5 mg triamcinolon acetonid trong ống nghiệm 50 ml có nút đậy, thêm 20,0 ml dung dịch *isopropanol* (TT), đậy chặt nắp. Đun nóng 60 °C trong 5 min trong cách thủy, lắc cẩn thận 30 s. Lặp lại đun và lắc 3 lần. Làm lạnh trong nước đá từ 15 min đến 20 min. Ly tâm trong 15 min ở -5 °C, pha loãng dung dịch ly tâm với đồng lượng thể tích pha động. Làm lạnh trong nước đá từ 10 min đến 15 min. Lọc qua bông thủy tinh và lọc qua giấy lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.



**Cách tiến hành:**

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng triamcinolon acetonid,  $C_{24}H_{31}FO_6$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{24}H_{31}FO_6$  của triamcinolon acetonid chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Chống viêm steroid dùng tại chỗ.

**Hàm lượng thường dùng**

Kem bôi da 0,1 %.

**TRIGLYCERID MẠCH TRUNG BÌNH**

*Triglycerida saturata media*

Triglycerid mạch trung bình là hỗn hợp các triglycerid của các acid béo bão hòa, chủ yếu là acid caprylic (*acid octanoic*) và acid capric (*acid decanoic*), phải chứa ít nhất 95,0 % các acid béo bão hòa có 8 và 10 nguyên tử carbon. Triglycerid mạch trung bình thu được bằng cách chiết xuất dầu từ phần nội nhũ khô cứng của *Cocos nucifera L.* hoặc từ nội nhũ khô của *Elaeis guineensis Jacq.*

Triglycerid mạch trung bình được điều chế từ nội nhũ của *Cocos nucifera L.*, có thể được gọi là dầu dừa phân đoạn.

**Tính chất**

Chất lỏng dạng dầu, không màu hoặc hơi có ánh vàng. Thực tế không tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol 96 %, methylen clorid, ether dầu hòa (khoảng sôi 50 °C đến 70 °C) và với các dầu béo.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C.

Nhóm II: A, D.

A. Đun nóng 3,0 g chế phẩm dưới sinh hàn hồi lưu, trong 30 min với 50 ml hỗn hợp đồng thể tích của ethanol 96 % (TT) và dung dịch kali hydroxyd 2 M trong ethanol (TT). Giữ lại 10 ml hỗn hợp thu được để thử phản ứng định tính D. Thêm 30 ml nước vào 40 ml hỗn hợp thu được ở trên, làm bay hơi ethanol trên cách thủy và acid hóa dung dịch thu được khi còn nóng bằng 25 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT). Sau khi để nguội, lắc dung dịch với 50 ml ether không có peroxyd (TT). Rửa lớp ether 3 lần, mỗi lần với 10 ml dung dịch natri clorid 0,9 % (TT), làm khan bằng natri sulfat khan (TT) và lọc. Bay hơi ether và xác định chỉ số acid của cặn (Phụ lục 7.2), dùng 0,300 g cặn thu được. Chỉ số acid phải từ 350 đến 390.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần các acid béo.

D. Bốc hơi 10 ml hỗn hợp ethanol thu được ở phép thử định

tính A trên cách thủy đến khô. Chuyển cặn vào một ống nghiệm, thêm 0,3 ml acid sulfuric (TT), đậy ống nghiệm bằng một nút có gắn xuyên qua 1 ống thủy tinh hình chữ U. Một đầu ống thủy tinh hình chữ U nhúng ngập trong 3 ml dung dịch tryptophan 1 % pha trong hỗn hợp đồng thể tích của acid sulfuric (TT) và nước. Đun nóng ống nghiệm trong dầu silicon ở 180 °C trong 10 min và thu khói được giải phóng ra vào thuốc thử tryptophan. Đun nóng thuốc thử tryptophan trong cách thủy 1 min. Màu tím xuất hiện.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối màu chiếu V<sub>3</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

**Tạp chất kiềm**

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 1,5 ml ethanol 96 % (TT) và 3,0 ml ether (TT). Thêm 0,05 ml dung dịch xanh bromophenol (TT). Lượng dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CE) cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị sang vàng không được quá 0,15 ml.

**Tỷ trọng tương đối**

Từ 0,93 đến 0,96 (Phụ lục 6.5).

**Chỉ số khúc xạ**

Từ 1,440 đến 1,452 (Phụ lục 6.1).

**Độ nhớt**

Từ 25 mPa·s đến 33 mPa·s (Phụ lục 6.3).

**Chỉ số acid**

Không được quá 0,2 (Phụ lục 7.2).

**Chỉ số hydroxyl**

Không được quá 10 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

**Chỉ số Iod**

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.5).

**Chỉ số peroxyd**

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.6, phương pháp A).

**Chỉ số xà phòng hóa**

Từ 310 đến 360 (Phụ lục 7.7).

**Chất không bị xà phòng hóa**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 7.8).

Dùng 5,0 g chế phẩm.

**Thành phần các acid béo**

Tiến hành phép thử các dầu tạp bằng phương pháp sắc ký khí. Phụ lục 12.9, phương pháp C.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký: Silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tinh macrogol 20 000 (TT) (lớp phim dày 0,5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1  $\mu$ l.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 1	70
Cột	1 - 35	70 → 240
	35 - 50	240
Buồng tiêm		250
Detector		250

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải: Không dưới 1,8 giữa pic methyl oleat và methyl stearat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (a).

Tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu: Không dưới 5 với pic methyl myristat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (b).

Số đĩa lý thuyết: Không dưới 30 000 tính theo pic methyl stearat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (a).

Thành phần các acid béo trong chế phẩm phải đạt yêu cầu như sau:

Acid caproic: Không được quá 2,0 %.

Acid caprylic: 50,0 % đến 80,0 %.

Acid capric: 20,0 % đến 50,0 %.

Acid lauric: Không được quá 3,0 %.

Acid myristic: Không được quá 1,0 %.

### Crom

Không được quá 0,05 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml dung dịch mẫu crom 1000 phần triệu Cr pha trong dầu (TT) thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ), rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 0,5 ml; 1,0 ml và 2,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,8 nm, dùng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và lò graphit, khí mang là khí trơ argon (TT).

### Đồng

Không được quá 0,1 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml dung dịch đồng mẫu 1000 phần triệu Cu pha trong dầu (TT) thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ), rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 324,7 nm, dùng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn phát xạ và lò graphit, khí mang là khí trơ argon (TT).

### Chì

Không được quá 0,1 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml dung dịch chì mẫu 1000 phần triệu Pb pha trong dầu (TT) thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ), rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn phát xạ và lò graphit được phủ bên trong bằng carbon paladi; sự nung đốt được diễn ra với sự có mặt của oxy ở nhiệt độ dưới 800 °C, khí mang là khí trơ argon (TT).

### Nickel

Không được quá 0,2 phần triệu, nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong methyl isobutyl ceton ( $TT_3$ ) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch A:** Pha loãng 0,100 ml dung dịch nickel 1000 phần triệu Ni pha trong dầu (TT) thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>).

**Dung dịch gốc:** Pha loãng 0,100 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>).

**Các dung dịch chuẩn:** Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>), rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232 nm, dùng đèn cathod rỗng nickel làm nguồn phát xạ và lò graphit, khí mang là khí trơ argon (TT).

**Thiếc**

Không được quá 0,1 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:

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

**Dung dịch thử:** Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch A:** Pha loãng 0,100 ml dung dịch thiếc mẫu 1000 phần triệu Sn pha trong dầu (TT) thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>).

**Dung dịch gốc:** Pha loãng 0,100 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>).

**Các dung dịch chuẩn:** Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>), rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng methyl isobutyl ceton (TT<sub>3</sub>).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 286,3 nm, dùng đèn cathod rỗng thiếc làm nguồn phát xạ và lò graphit được phủ bên trong bằng carbon paladi, khí mang là khí trơ argon (TT).

**Kim loại nặng**

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8), nếu mục đích sử dụng không phải để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng.

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.

**Nước**

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 10,00 g chế phẩm.

**Tro toàn phần**

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

**Bảo quản**

Trong lọ kín, đóng đầy lọ, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

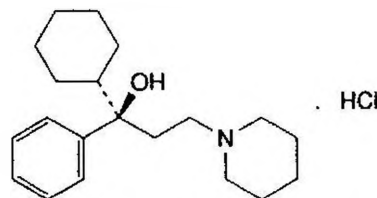
Tá dược.

**Nhãn**

Phải ghi rõ nếu sử dụng để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng.

**TRIHENYPHENIDYL HYDROCLORID**

*Trihexiphenydyli hydrochloridum*



và đồng phân đối quang

C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO.HCl

P.t.l: 337,9

Trihexyphenidyl hydrochlorid là (1*R,S*)-1-cyclohexyl-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol hydrochlorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng. Khó tan trong nước, hơi ít tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Điểm chảy khoảng 250 °C, kèm theo sự phân hủy.

**Định tính**

Có thể chọn 1 trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

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

*Bản mỏng:* Silica gel G.

*Dung môi triển khai:* Diethylamin - hexan (5 : 95).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp methanol - methylen clorid (20 : 80) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 25 mg trihexyphenidyl hydrochlorid chuẩn trong hỗn hợp methanol - methylen clorid (20 : 80) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng rẽ 5 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng trong không khí, phun bằng dung dịch acid cloroplatic 0,01 % pha trong acid hydrocloric 0,4 % (tt/tt). Vết chính thu được trên sắc ký đồ từ dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ từ dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml methanol (TT) nóng và điều chỉnh độ kiềm bằng dung dịch natri hydroxyd (TT)

đối chiếu với *giấy qui đỏ (TT)*. Tủa tạo thành, sau khi kết tinh lại trong *methanol (TT)*, có điểm chảy khoảng 113 °C đến 115 °C (Phụ lục 6.7).

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

### pH

Từ 5,2 đến 6,2 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng thành 50 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

### Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Trộn 200 ml *nước* với 0,2 ml *triethylamin (TT)*. Điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và thêm tiếp 800 ml *acetonitril (TT)*.

*Dung dịch thử*: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của trihexyphenidyl [1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)-propan-1-on] trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (3)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (4)*: Thêm 1,0 ml dung dịch thử vào 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) 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*:

Thời gian rửa giải: Thời gian rửa giải gấp 3 lần thời gian lưu của trihexyphenidyl.

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

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

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

Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

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

Tổng hàm lượng của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 0,5 %.

Bò qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD)*.

Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)*. Lấy giá trị thế tích dung dịch chất chuẩn độ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)* tương đương 33,79 mg  $C_{20}H_{32}ClNO$ .

### Loại thuốc

Ức chế cholinergic. Điều trị bệnh Parkinson.

### Chế phẩm

Viên nén, viên tác dụng kéo dài.

## VIÊN NÉN TRIHEXYPHENIDYL

### Tabellae Trihexyphenidyl

Là viên nén chứa trihexyphenidyl hydroclorid.

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

**Hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid,  $C_{20}H_{31}NO.HCl$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg trihexyphenidyl hydroclorid, thêm 25 ml *cloroform (TT)*, lắc kỹ. Lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cách làm nóng nhẹ đến còn khoảng 10 ml. Thêm 100 ml *n-hexan (TT)*, tủa trắng tạo thành. Để yên hỗn hợp trong 30 min và lấy tủa bằng cách lọc qua màng lọc 1 μm. Rửa tủa với một lượng nhỏ *n-hexan (TT)* và làm khô tủa trong không khí. **Phổ hấp thụ hồng ngoại** (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn.

B. Tủa thu được trong phép thử A cho phản ứng đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

C. 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 trihexyphenidyl hydroclorid 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 4,5 được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,99 g natri acetat (TT) và 1,66 ml acid acetic băng (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml, thu được dung dịch có pH 4,50 ± 0,05.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Dung dịch lục bromocresol:* Hòa tan 250 mg lục bromocresol (TT) trong hỗn hợp gồm 15 ml nước và 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, pha loãng bằng môi trường hòa tan vừa đủ 500 ml. Chiết 250 ml dung dịch trên 2 lần, mỗi lần 100 ml cloroform (TT) và loại bỏ dịch chiết cloroform.

*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

*Dung dịch chuẩn:* Chuẩn bị dung dịch của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có cùng nồng độ với dung dịch thử.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy chính xác một thể tích dịch hòa tan có chứa 50 µg trihexyphenidyl hydroclorid vào ống ly tâm 50 ml. Thêm 5,0 ml dung dịch xanh bromocresol và 10,0 ml cloroform (TT), đậy nắp ống ly tâm và lắc mạnh không dưới 20 s. Ly tâm để hỗn hợp phân lớp hoàn toàn, hút và loại bỏ lớp nước phía trên. Lọc lớp cloroform qua giấy lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 415 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là đồng thể tích môi trường hòa tan và được tiến hành như với dung dịch thử. Tính hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid, C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO.HCl, hòa tan trong mỗi viên dựa theo dung dịch chuẩn được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng trihexyphenidyl hydroclorid, C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp acetonitril - nước - triethylamin (920 : 80 : 0,2) được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg trihexyphenidyl vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (8 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

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 trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn, tính hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid, C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO.HCl, có trong một đơn vị chế phẩm.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

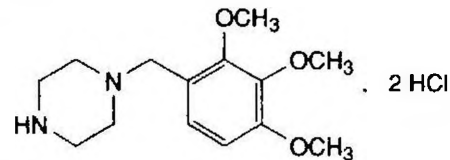
Điều trị bệnh Parkinson.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg, 5 mg.

**TRIMETAZIDIN HYDROCLORID**

*Trimetazidini hydrochloridum*



C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl

P.t.1 : 339,3

Trimetazidin hydroclorid là 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazin dihydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl, tính theo chất đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm nhẹ.

Đễ tan trong nước, hơi 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 đối chiếu của trimetazidin dihydroclorid.

B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml nước lấy 2 ml dung dịch thu được để tiến hành phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Methanol - dung dịch natri heptansulphonat 2,87 g/l được chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 25 % (357 : 643).

*Pha động B: Methanol.*

*Dung dịch thử:* Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 20,0 mg trimetazidin chuẩn dùng cho thử tính phù hợp của hệ thống trong nước và pha loãng tới 5,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng nước.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với chương trình pha động như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	95 → 75	5 → 25
50 - 52	75 → 95	25 → 5

Cân bằng cột với pha động có thành phần ban đầu trong thời gian ít nhất 1 h.

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

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

Tính phù hợp của hệ thống:

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

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

*Giới hạn:*

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

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

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

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

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

*Ghi chú:*

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

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

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

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

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

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

Tạp chất G: Piperazin,

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

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

### Piperazin (tạp chất G)

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

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

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

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

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

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

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 15 kPa).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 50 ml nước. Thêm 1 ml acid nitric (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 16,96 mg  $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$

**Bảo quản**

Đựng trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Thuốc giãn mạch.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**VIÊN NÉN TRIMETAZIDIN****Tabellae Trimetazidini**

Là viên nén chứa trimetazidin hydroclorid.

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

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

**Định tính**

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

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

**Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả trong mục Định lượng.

*Dung dịch thử:* Cho một viên vào một bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1), lắc đến khi viên rã hoàn toàn, lắc siêu âm khoảng 10 min, thêm cùng dung môi tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng trimetazidin hydroclorid chuẩn tương đương với lượng trimetazidin có trong một viên và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1), lắc siêu âm khoảng 10 min, thêm cùng dung môi tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml *nước*.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc

với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ trimetazidin hydroclorid khoảng 10 µg/ml. *Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 20,0 mg trimetazidin hydroclorid chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, hòa tan và thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml, pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tinh lượng trimetazidin hydroclorid,  $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$ , đã hòa tan trong mỗi viên.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng trimetazidin hydroclorid,  $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric - methanol* (17 : 3). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg trimetazidin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp gồm *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1), lắc siêu âm trong 10 min, thêm cùng dung môi vừa đủ tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác 20,0 mg trimetazidin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1) và thêm cùng dung môi vừa đủ tới vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) chứa pha tĩnh C (5 µm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min, điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của trimetazidin hydroclorid khoảng 7 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng thu được từ pic chính trimetazidin hydroclorid không lớn hơn 1,5; hiệu lực cột xác định trên pic chính trimetazidin hydroclorid không ít hơn 5000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn trong đối của các điện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tinh hàm lượng trimetazidin hydroclorid,  $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$ , có trong chế phẩm dựa vào điện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$  trong trimetazidin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

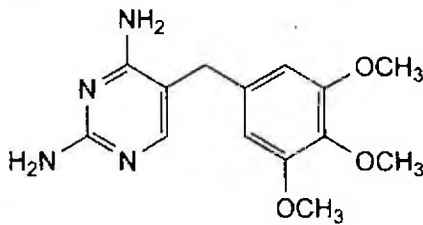
Trong bao bì kín, nơi khô mát.

**Loại thuốc**

Thuốc giãn mạch.

**Hàm lượng thường dùng**

20 mg.

**TRIMETHOPRIM****Trimethoprimum**

$C_{14}H_{18}N_4O_3$

P.t.l: 290,3

Trimethoprim là 5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 %  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột trắng hoặc trắng hơi vàng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 trimethoprim chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Tiến hành đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng 230 nm đến 350 nm. Dung dịch cho một cực đại hấp thụ ở 287 nm và A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại từ 240 đến 250.

C. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 199 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 0,005 M (TT)* (đun nóng nếu cần), thêm 2 ml *dung dịch kali permanganat 1,6 %* trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Đun sôi và cho vào dung dịch này 0,4 ml *dung dịch formaldehyd (TT)*. Trộn đều, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, trộn và đun sôi. Làm lạnh và lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml *methylen clorid (TT)*, lắc mạnh. Lọc dung môi hữu cơ có huỳnh quang xanh lục khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

**Màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp *methylen clorid - methanol - nước* (5 : 4,5 : 1).

Dung dịch thu được không được có màu đậm hơn màu mẫu VN<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Tạp chất liên quan**

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

*Pha động*: *Methanol - dung dịch natri perclorat 1,4 g/l* được điều chỉnh đến pH 3,6 bằng *acid phosphoric* (30 : 70).

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

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Hòa tan một lọ trimethoprim chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất E) trong 1 ml pha động.

*Điều kiện sắc ký*:

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

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

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành*:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 11 lần thời gian lưu của trimethoprim.

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

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

*Giới hạn*:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,43; tạp chất E là 0,53; tạp chất J là 0,66.

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,04 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %) và bỏ qua pic tương ứng với pic tạp chất H (thời gian lưu tương đối so với trimethoprim khoảng 10,3).

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

*Pha động*: Hòa tan 1,14 g *natri hexan sulfonat (TT)* trong 600 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 % (TT)* và điều chỉnh đến pH 3,1 bằng *acid phosphoric (TT)*. Trộn đều dung dịch thu được với 400 ml *methanol (TT)*.

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



*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 5,0 mg trimethoprim chuẩn và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của trimethoprim trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.  
*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm), với diện tích bề mặt riêng 350 m<sup>2</sup>/g và đường kính lỗ xốp là 10 nm.

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

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

Thời gian lưu tương đối so với trimethoprim (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất H khoảng 1,8; tạp chất I khoảng 4,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của trimethoprim 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 các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất H là 0,50; tạp chất I là 0,28.

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,04 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %) và bỏ qua pic tạp chất B (thời gian lưu tương đối so với trimethoprim khoảng 1,3).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: *N*<sup>2</sup>-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Tạp chất B: (2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon.

Tạp chất C: (R<sub>S</sub>)-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanol.

Tạp chất D: 2-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-4-ol.

Tạp chất E: 4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2-ol.

Tạp chất F: 5-(3-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamin.

Tạp chất G: 5-(4-ethoxy-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamin.

Tạp chất H: Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

Tạp chất J: Acid 3,4,5-trimethoxybenzoic.

Tạp chất I: 3-(phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxybenzyl)prop-2-enenitril.

### Tạp chất K

Phương pháp sắc ký khi (Phụ lục 5.2).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 35,0 ml dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT), thêm 10,0 ml 1,1-dimethylethyl

*methyl ether* (TT), lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 5,0 ml acid hydrochloric (TT) thành 50,0 ml bằng nước, thêm 12,5 mg anilin (TT) và lắc kỹ. Thêm 10,0 μl dung dịch thu được và 10,0 ml 1,1-dimethylethyl methyl ether (TT) vào 35 ml bằng dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT), lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan* (độ dày phim 3 μm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*

Tốc độ dòng: 12 ml/min.

Nhiệt độ: Cột 80 °C, buồng tiêm 230 °C, detector 270 °C.

Detector: Nitrogen-phosphor.

Thể tích tiêm: 3 μl.

Thời gian tiến hành sắc ký: 15 min.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm không được lớn hơn 5,0 %.

*Giới hạn:*

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5 phần triệu).

*Ghi chú:*

Tạp chất K: Anilin.

### 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; 105 °C).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 29,03 mg C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Chế phẩm

Viên nén, viên nén phối hợp với sulfamethoxazol.

**VIÊN NÉN COTRIMOXAZOL****Tabellae Cotrimoxazoli**

Viên nén cotrimoxazol là viên nén chứa trimethoprim và sulfamethoxazol theo tỷ lệ 1 : 5 theo khối lượng.

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 trimethoprim**,  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Hàm lượng sulfamethoxazol**,  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng*: Silica gel G.

*Dung môi khai triển*: Chloroform - methanol - dimethyl formamid (100 : 10 : 5).

*Dung dịch thử*: Lắc một lượng bột viên tương đương 0,4 g sulfamethoxazol với 20 ml methanol (TT) và lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Dung dịch sulfamethoxazol chuẩn 2 % trong methanol (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Dung dịch trimethoprim chuẩn 0,4 % trong methanol (TT).

*Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng và phun thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT). Nếu chưa quan sát được các vết sắc ký, sấy bản mỏng ở 100 °C trong 5 đến 10 min. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử cho hai vết chính, một vết tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và vết kia tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

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)

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

*Thiết bị*: Kiểu cánh khuấy.

*Tốc độ quay*: 75 r/min.

*Thời gian*: 60 min.

*Cách tiến hành*: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng trimethoprim và sulfamethoxazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.

**Yêu cầu**:

Không ít hơn 70 % (Q) lượng trimethoprim,  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Không ít hơn 70 % (Q) lượng sulfamethoxazol,  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Trộn 1400 ml nước, 400 ml acetonitril(TT) và 2,0 ml triethylamin (TT) trong một bình dung tích 2000 ml. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, điều chỉnh đến pH 5,9  $\pm$  0,1 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) hoặc dung dịch acid acetic 1% (TT), thêm nước vừa đủ 2000 ml, lắc đều.

*Dung dịch chuẩn*: Hòa tan một lượng chính xác trimethoprim chuẩn và sulfamethoxazol chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ lần lượt là 0,32 mg/ml và 1,6 mg/ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ trimethoprim và sulfamethoxazol lần lượt là 0,032 mg/ml và 0,16 mg/ml.

*Dung dịch thử*: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 160 mg sulfamethoxazol vào bình định mức 100 ml. Thêm 50 ml methanol (TT), siêu âm khoảng 5 min. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3  $\mu$ m đến 10  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành*:

*Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký*: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thứ tự rửa giải lần lượt là trimethoprim rồi đến sulfamethoxazol; hệ số phân giải giữa trimethoprim và sulfamethoxazol không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của các pic trimethoprim và sulfamethoxazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trimethoprim và sulfamethoxazol từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng trimethoprim,  $C_{14}H_{18}N_4O_3$  và sulfamethoxazol,  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{14}H_{18}N_4O_3$  của trimethoprim chuẩn và  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$  của sulfamethoxazol chuẩn.

**Bảo quản**

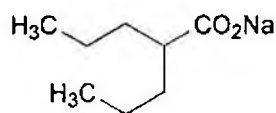
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

80 mg trimethoprim và 400 mg sulfamethoxazol.

**VALPROAT NATRI****Valproas natrii**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>

P.t.l: 166,2

Valproat natri là 2-propylpentanoat natri, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>, tinh theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, 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 valproat natri chuẩn.

Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của valproat natri chuẩn thì ghi phổ mới bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm 10 % trong methanol (TT) lên đĩa kali bromid (TT), bốc hơi dung môi trong chân không. Tiến hành đo ngay.

B. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 20 ml nước cất trong một bình gan, thêm 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), lắc. Để yên hỗn hợp trong 12 h. Sử dụng lớp nước ở dưới.

2 ml dung dịch S phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn dung dịch màu đối chiếu V<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3).

**Giới hạn acid - kiềm**

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Màu của chỉ thị phải thay đổi khi thêm không quá 0,75 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD) hay dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

*Dung dịch thử*: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 10 ml nước. Thêm 5 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và lắc 3 lần mỗi lần với 20 ml heptan (TT). Tập hợp lấy lớp trên và pha loãng thành 100,0 ml bằng heptan (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 5 mg acid valproic chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất K) trong 1,0 ml heptan (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với heptan (TT).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột mao quản kích thước (30 m × 0,32 mm) làm bằng silica nung chảy được phủ pha tinh macrogol 20 000 2-nitroterephthalat (phim dày 0,5 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 8 ml/min.

Chương trình nhiệt độ như sau:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 5	80
	5 - 15	80 → 150
	15 - 28,3	150 → 190
	28,3 - 30	190
Buồng tiêm		220
Detector		220

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

*Cách tiến hành*:

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

Thời gian lưu tương đối so với acid valproic (thời gian lưu khoảng 17 min) của tạp chất K khoảng 0,97.

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 K với pic của acid valproic ít nhất là 2,0.

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

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn 0,15 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất 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 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,03 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

*Ghi chú*:

Tạp chất A: Acid pentanoic (acid valeric).

Tạp chất B: Acid (2RS)-2-ethylpentanoic.

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-(1-methylethyl)pentanoic.

Tạp chất D: Acid 2,2-dipropylpentanoic.

Tạp chất F: 2-propylpentanamid.

Tạp chất G: 2,2-dipropylpentanamid.

Tạp chất I: 2-propylpentanenitril.

Tạp chất J: 2,2-dipropylpentanenitril.

Tạp chất K: Acid (2RS)-2-ethyl-2-methylpentanoic.

Tạp chất L: Acid (2RS)-2-methylpentanoic.

**Clorid**

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

Thêm 10 ml nước vào 5 ml dung dịch S và tiến hành thử.

**Sulfat**

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).  
Dùng dung dịch S để thử.

**Kim loại nặng**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).  
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g, 105 °C).

**Định lượng**

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 25 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 16,62 mg  $C_8H_{15}NaO_2$ .

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng

**Loại thuốc**

Chống động kinh.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**VIÊN NÉN VALPROAT NATRI****Tabellae natrii valproatis**

Là viên nén có chứa valproat natri.  
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng valproat natri**,  $C_8H_{15}NaO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có một pic chính tương ứng với pic của valproat natri trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.  
B. Lắc một lượng bột viên đã nghiền nhỏ có chứa khoảng 0,25 g valproat natri với 3 ml nước, ly tâm. Lấy 2 ml dung dịch trong phía trên thêm 0,5 ml dung dịch cobalt nitrat 10 % (TT). Tủa màu tím tạo thành và tan được trong dichloromethan (TT).

**Độ hoà tan** (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.  
Môi trường hoà tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).  
Tốc độ quay: 50 r/min.  
Thời gian: 45 min.

**Cách tiến hành:**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

**Dung dịch thử:** Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc bằng đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT) để được dung dịch có nồng độ valproat natri 0,02 mg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch valproat natri chuẩn trong đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT) nồng độ 0,02 mg/ml.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70 % (Q) lượng valproat natri,  $C_8H_{15}NaO_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch kali dihydrophosphat 0,32 % đã được chỉnh tới pH 3,0 bằng acid phosphoric - acetonitril (45 : 55).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch valproat natri trong pha động có nồng độ 0,5 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 đương với 100 mg valproat natri vào bình định mức 200 ml, thêm 160 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan. Để nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

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

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic valproat natri không được lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valproat natri từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng valproat natri,  $C_8H_{15}NaO_2$ , có trong viên từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_8H_{15}NaO_2$  của valproat natri chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, nơi khô mát.

**Loại thuốc**

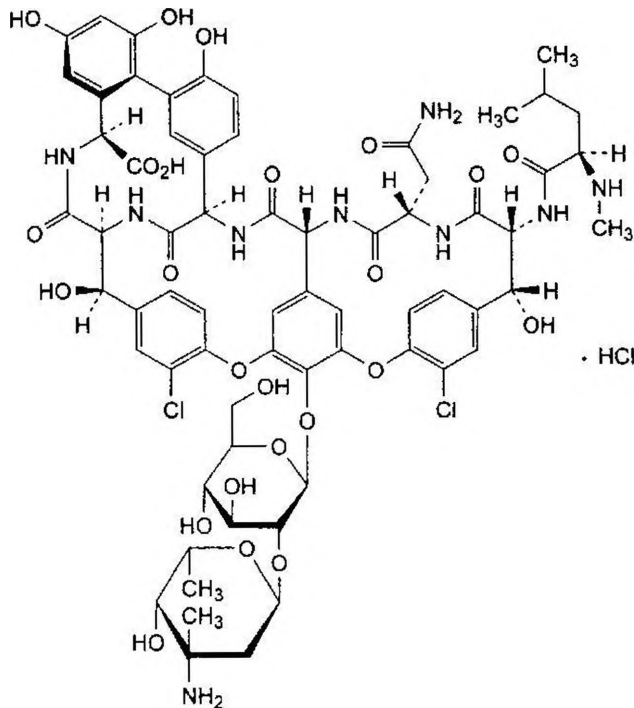
Thuốc chống động kinh.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg, 300 mg, 500 mg.

**VANCOMYCIN HYDROCLORID**

*Vancomycini hydrochloridum*



$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

P.t.l: 1486,0

Vancomycin hydrochlorid là muối hydrochlorid của hỗn hợp các glycopeptid có liên quan với nhau, chủ yếu dưới dạng mono hydrochlorid của (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,a*S*,36*R*,38a*R*)-3-(2-amino-2-oxoethyl)-44-[[2-*O*-3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl- $\alpha$ -*L*-lyxo-hexopyranosyl)- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl]oxy]-10,19-dichloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[[[(2*R*)-4-methyl-2-(methylamino)pentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahydro-22*H*-8,11,18,21-diehteno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dime-theno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosin-26-carboxylic acid (vancomycin B).

Vancomycin hydrochlorid được điều chế từ một số loài *Amycolaptosis orientalis* hoặc bằng phương pháp khác. Hoạt lực không được ít hơn 1050 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

**Định tính**

A. Trong phân Vancomycin B, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) tương đương với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên đo ở bước sóng 450 nm không được lớn hơn 0,10.

**pH**

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch phải từ 2,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

**Vancomycin B**

Không được ít hơn 93,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Thêm 1996 ml nước vào 4,0 ml triethylamin (TT) và chỉnh đến pH 3,2 bằng acid phosphoric (TT). Lấy 920 ml dung dịch vừa pha, thêm 10 ml tetrahydrofuran (TT) và 70 ml acetonitril (TT).

**Pha động B:** Thêm 1996 ml nước vào 4,0 ml triethylamin (TT) và chỉnh đến pH 3,2 bằng acid phosphoric (TT). Lấy 700 ml dung dịch vừa pha, thêm 10 ml tetrahydrofuran (TT) và 290 ml acetonitril (TT).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch thử (3):** Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (2) thành 20,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 5,0 mg vancomycin hydrochlorid chuẩn trong 4 ml nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Đun nóng ở 65 °C trong 24 h. Để nguội.

Đùng các dung dịch này trong vòng 4 h sau khi pha chế.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Rửa giải cột khởi đầu với pha động A. Sau 13 min, tiến hành rửa giải gradient tăng dần nồng độ pha động B khoảng 11 % (tt/tt) cho mỗi phút. Cuối cùng, rửa giải cột trong 4 min, bằng pha động B.

Tiêm dung dịch thử (3). Phép thử chỉ có giá trị khi pic chính trong sắc ký đồ thu được có giá trị tỉ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền nhỏ nhất là 5. Tiêm dung dịch thử (2). Phép thử này chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic vancomycin tối đa là 1,6. Tiêm dung dịch đối chiếu. Phép thử này chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính ít nhất là 5,0. Tiêm dung dịch thử (1).

Tính kết quả hàm lượng phần trăm vancomycin B hydrochlorid theo công thức sau:

$$A_b \times 100$$

$$A_b + (A_i/25)$$

Trong đó:

$A_b$  là diện tích pic vancomycin B trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2).

$A_t$  là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1).

#### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), như mô tả trong phần Vancomycin B.

Tiêm riêng rẽ dung dịch thử (1), dung dịch thử (2) và dung dịch thử (3).

Tính hàm lượng phần trăm cho mỗi tạp chất bằng công thức sau:

$$(A_t/25) \times 100$$

$$A_b + (A_t/25)$$

Trong đó:

$A_t$  là diện tích pic của tạp chất trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1);

$A_b$  là diện tích pic vancomycin B trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2);

$A_t$  là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1).

Hàm lượng các chất không phải là các tạp chất như mô tả phải lớn hơn 4,0 % và hàm lượng tạp chất toàn phần không được nhiều hơn 7,0 %. Không tính đến những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử (3).

#### Kim loại nặng

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

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

#### Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

#### Tro sulfat

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.9).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

#### Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định dùng làm nguyên liệu để bào chế thuốc tiêm mà không có giai đoạn tiệt khuẩn trong qui trình sản xuất, chế phẩm phải đạt chỉ tiêu về độ vô khuẩn (Phụ lục 15.4).

#### Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2). Nếu dự định dùng làm nguyên liệu để bào chế thuốc tiêm phân liều mà không có giai đoạn loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thích hợp trong qui trình sản xuất, chế phẩm phải đạt chỉ tiêu về nội độc tố vi khuẩn.

#### Định lượng

Tiến hành theo phương pháp xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9). Dùng vancomycin hydroclorid chuẩn làm chất đối chiếu.

#### Bảo quản

Trong chai lọ kín, tránh ánh sáng. Nếu đã được tiệt trùng trước, phải bảo quản trong chai lọ kín và vô trùng.

#### Nhãn

Nhãn ghi rõ chế phẩm đã được tiệt trùng, không có nội độc tố vi khuẩn.

#### Loại thuốc

Kháng sinh.

#### Chế phẩm

Thuốc tiêm, thuốc nang.

### BỘT PHA TIÊM VANCOMYCIN

#### *Vancomycini pulvis ad injectionem*

Là bột vô khuẩn của vancomycin hydroclorid có thể có thêm các tá dược và được đóng trong lọ nút kín.

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

**Hàm lượng vancomycin**, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng.

#### Định tính

A. Trong mục Vancomycin B, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

#### Độ trong của dung dịch

Dung dịch 10 % chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng 450 nm không được lớn hơn 0,10.

#### pH

Dung dịch 5 % chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) có pH từ 2,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

#### Vancomycin B

Không ít hơn 88,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Thêm 1996 ml nước vào 4,0 ml triethylamin (TT) và chỉnh đến pH 3,2 với acid phosphoric (TT).

**Pha động A:** Dung dịch A - acetonitril - tetrahydrofuran (920 : 70 : 10).

**Pha động B:** Dung dịch A - acetonitril - tetrahydrofuran (700 : 290 : 10).

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương 50 000 IU vancomycin trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch thử (3):** Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (2) thành 20,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 5,0 mg vancomycin hydroclorid chuẩn trong 10 ml nước. Đun nóng ở 65 °C trong 24 h, để nguội.

Dùng các dung dịch này trong vòng 4 h sau khi pha chế.

**Điều kiện sắc ký:**

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**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 - 13	100	0	Đẳng dòng
13 - 21	100 → 0	0 → 100	Gradient tuyến tính
21 - 25	0	100	Đẳng dòng
25 - 35	100	0	Cân bằng lại cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch thử (3), phép thử chỉ có giá trị khi pic chính thu được trên sắc ký đồ có tỉ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền ít nhất là 5. Tiêm dung dịch thử (2), phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic vancomycin không lớn hơn 1,6. Tiêm dung dịch đối chiếu, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính ít nhất là 5,0.

Tiêm dung dịch thử (1).

Tính hàm lượng phần trăm vancomycin B theo công thức sau:

$$\frac{(A_b \times 100)}{A_b + (A_1 / 25)}$$

Trong đó:

$A_b$  là diện tích pic vancomycin B trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2);

$A_1$  là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1).

**Tạp chất liên quan**

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong mục Vancomycin B.

Tiêm riêng rẽ dung dịch thử (1), dung dịch thử (2) và dung dịch thử (3).

Tính hàm lượng phần trăm cho mỗi tạp chất bằng công thức sau:

$$\frac{(A_i / 25) \times 100}{A_b + (A_1 / 25)}$$

Trong đó:

$A_i$  là diện tích pic của từng tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1);

$A_b$  là diện tích pic vancomycin B trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2);

$A_1$  là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1).

Hàm lượng của từng tạp không được lớn hơn 4,0 % và tổng hàm lượng của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 12,0 %. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (3).

**Nước**

Không quá 5,0% (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Hòa tan một lượng chế phẩm với dung dịch đệm tris-clorid pH 7,4 pha trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ vancomycin 1000 IU/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Cân 20 lọ, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong lọ và trộn đều. Tiến hành định lượng hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

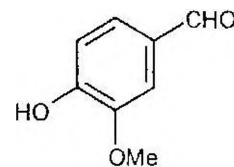
Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

0,5 g; 1 g.

**VANILIN**

*Vanillinum*



$C_8H_8O_3$

P.t.l: 152,1

Vanilin là 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_8H_8O_3$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột tinh thể hay tinh thể hình kim, màu trắng hay vàng nhạt. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và methanol, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm 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 vanilin chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 81 °C đến 84 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Tạp chất liên quan, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường sau khi phun thuốc thử hiện màu, vết chính của dung dịch thử (2) phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm 0,2 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT) vào 5 ml dung dịch bão hòa chế phẩm, màu xanh lam xuất hiện. Đun nóng đến 80 °C, dung dịch trở nên nâu. Để nguội, có tủa trắng tạo thành.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Tạp chất liên quan**

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub> (TT).

Dung môi khai triển: Acid acetic khan - methanol - methylen clorid (0,5 : 1 : 98,5).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml bằng methanol (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg vanilin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml bằng methanol (TT).

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu (2). Phun dung dịch dinitrophenylhydrazin-aceto-hydrocloric (TT) và quan sát dưới ánh sáng thường: Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu (2).

**Phản ứng với acid sulfuric**

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml acid sulfuric (TT). Sau 5 min, dung dịch không được đậm màu hơn màu của hỗn hợp gồm 4,9 ml dung dịch gốc màu vàng và 0,1 ml dung

dịch gốc màu đỏ hoặc hỗn hợp gồm 4,9 ml dung dịch gốc màu vàng và 0,1 ml dung dịch gốc màu xanh (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong bình hút ẩm; 4 h).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 20 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 60 ml nước không có carbon dioxyd (TT). 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 15,21 mg C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Tá dược tạo mùi.

## VASELIN

*Vaselinum album*

Vaselin là một hỗn hợp các hydrocarbon lấy từ dầu mỏ, đã được tinh chế và tẩy màu.

**Tính chất**

Vaselin là một chất nhờn quánh mà độ đặc loãng tùy thuộc vào nhiệt độ của môi trường, màu trắng ngà, lớp mỏng thì trong suốt hầu như không màu, có huỳnh quang nhẹ dưới ánh sáng ban ngày khi ở trạng thái tan chảy. Chế phẩm gần như khan.

Tan chảy ở nhiệt độ 36 °C đến 60 °C. Ở trạng thái tan chảy có thể hòa trộn theo mọi tỷ lệ với methylen clorid.

Hầu như không tan trong nước và ethanol, tan trong cloroform, ether. Các dung dịch vaselin có thể đục lờ.

**Định tính**

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm, xác định dưới dạng màng mỏng trên một phiến kính halogenid, phải có các cực đại hấp thụ ở các bước sóng 2950 cm<sup>-1</sup>, 2920 cm<sup>-1</sup>, 2850 cm<sup>-1</sup>, 1460 cm<sup>-1</sup>, 1375 cm<sup>-1</sup>, 725 cm<sup>-1</sup> và 715 cm<sup>-1</sup>. Để đo cần phải làm một màng mỏng trên một phiến kính halogenid sao cho độ truyền qua ở 2915 cm<sup>-1</sup> là 5 %.

B. Làm tan chảy 2 g chế phẩm để được một pha đồng nhất, thêm 2 ml nước và 0,2 ml dung dịch iod 0,1 N. Đun nóng cho đến khi nhận được hai pha lỏng và lắc đều. Sau khi để nguội lớp ở trên đặc lại và có màu tím hồng.



**Tính đồng nhất**

Duy trì ở nhiệt độ 20 °C, tức là dưới điểm chảy của chế phẩm trong 1 h, chế phẩm vẫn ở trạng thái đồng nhất.

**Giới hạn acid**

Thêm 20 ml nước sôi vào 10 g chế phẩm và lắc thật mạnh trong 1 min. Để nguội và gạn lấy lớp nước. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào 10 ml nước vừa gạn ra, dung dịch không màu. Màu của chỉ thị phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CE).

**Chất dễ carbon hóa**

Cho 0,5 g chế phẩm vào một ống nghiệm có nút mài. Thêm 20,0 ml acid sulfuric (TT). Đun cách thủy trong 10 min, cứ 2 min lắc một lần khoảng 5 s. Để nguội rồi rót sang một bình gạn thật khô. Để yên 10 min. Rút lấy lớp dưới và lọc nếu cần qua phễu xốp số 4. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng từ 400 nm đến 450 nm dùng acid sulfuric (TT) làm mẫu trắng. Độ hấp thụ không được lớn hơn 0,40.

**Độ hấp thụ**

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hexan (TT) và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng từ 250 nm đến 275 nm và từ 300 nm đến 350 nm, độ hấp thụ lần lượt không được quá 0,20 và 0,05.

**Chỉ số xà phòng hóa**

Không được lớn hơn 2 (Phụ lục 7.7).  
Dùng 2,00 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

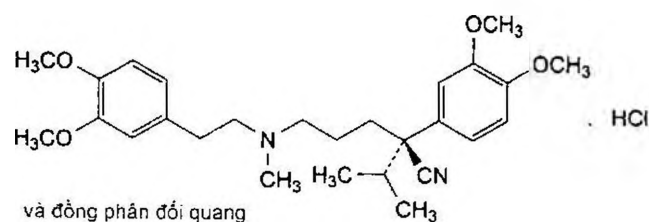
Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).  
Dùng 4,0 g chế phẩm.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, ở chỗ mát.

**Loại thuốc**

Tả dược.

**VERAPAMIL HYDROCLORID****Verapamili hydrochloridum**

$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

P.t.l: 491,1

Verapamil hydroclorid là (2*RS*)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl](methyl)amino]-2-(1-methylethyl)pentannitril hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Tan trong nước, dễ tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 144 °C.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D

Nhóm II: B, C, D

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

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1)

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung dịch acid. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M. Đo phổ hấp thụ tử ngoại trong khoảng từ 210 nm đến 340 nm, dung dịch phải cho hai cực đại hấp thụ ở 229 nm và 278 nm và vai hấp thụ ở 282 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở hai bước sóng cực đại ( $A_{278}/A_{229}$ ) phải từ 0,35 đến 0,39.

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

Bản mỏng: Silica gel  $F_{254}$ .

Dung môi khai triển: Diethylamin - cyclohexan (15 : 85)

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg verapamil hydroclorid chuẩn trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg papaverin hydroclorid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5 ml với dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. 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 (1) về vị trí và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Dung dịch S: Hòa tan bằng cách đun nóng nhẹ 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20,0 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**

Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Xác định trên dung dịch S.

**Góc quay cực**

Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch S từ  $-0,10^\circ$  đến  $+0,10^\circ$ .

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Hòa tan 6,97 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH tới 7,2 bằng *acid phosphoric* (TT).

**Pha động B:** Acetonitril (TT).

**Dung môi pha mẫu:** Hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37)

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

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg verapamil hydroclorid chuẩn, 5 mg tạp chất I chuẩn của verapamil và 5 mg tạp chất M chuẩn của verapamil trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Cân bằng cột bằng hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37) trong khoảng 60 min.

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 - 22	63	37
22 - 27	63 → 35	37 → 65
27 - 35	35	65
35 - 36	35 → 63	65 → 37
36 - 50	63	37

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của verapamil khoảng 16 min, của tạp chất I khoảng 21 min và tạp chất M khoảng 32 min (gấp đôi thời gian lưu của verapamil). Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic verapamil và tạp chất I không được nhỏ hơn 5,0 và tạp chất M phải được rửa giải ra khỏi cột sắc ký.

Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào khác với pic chính và khác với các pic thu được trên sắc ký đồ của mẫu trắng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %); tổng diện tích các pic này không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %); bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,01 %).

**Kim loại nặng**

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

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

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C).

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol* (TT), thêm 5,0 ml dung dịch *acid hydrochloric 0,01 N*. Chuẩn độ bằng dung dịch *natri hydroxyd 0,1 N* (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch *natri hydroxyd 0,1 N* (CD) tiêu thụ giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch *natri hydroxyd 0,1 N* (CD) tương đương với 49,11 mg  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

**Bảo quản**

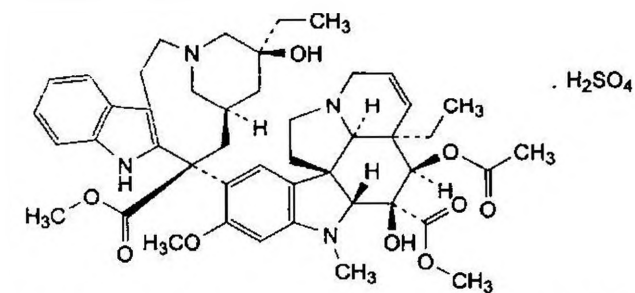
Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chẹn kênh calci, chống loạn nhịp, chống đau thắt ngực, điều trị tăng huyết áp.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**VINBLASTIN SULFAT****Vinblastini sulfas**

$C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$

P.t.1: 909,0

Vinblastin sulfat là methyl (3aR,4R,5S, 5aR,10bR, 13aR)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5S,7R,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2H-3,7-methanoazacycloundecino[5.4-b]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat sulfat, phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 %  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không 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 đối chiếu của vinblastin sulfat chuẩn.

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

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

### pH

Pha loãng 3 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT), dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

### Tạp chất liên quan

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích của bất kỳ pic phụ nào đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (5,0 %) và bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).  
(0,050 g; chân không; 105 °C; 2 h).

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt) đã được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric - acetonitril (50 : 38 : 12).

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 5,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg vinblastin sulfat chuẩn trong nước để được 5,0 ml.

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

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

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1,0 mg vincristin sulfat chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản các dung dịch trên trong nước đá trước khi dùng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (5 μm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp nằm giữa buồng tiêm và cột phân tích.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic tương ứng với vinblastin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa các pic tương ứng với vincristin và vinblastin ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền của pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) ít nhất là 5.

Tính hàm lượng phần trăm của  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$  dựa theo diện tích của pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của vinblastin sulfat chuẩn.

### Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đáp ứng phép thử này (Phụ lục 13.7).

### Bảo quản

Trong bình thủy tinh kín, tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ không quá -20 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn thì phải đựng trong bình thủy tinh vô khuẩn, đậy thật kín để tránh nhiễm vi khuẩn. Trên nhãn cần ghi rõ chế phẩm là vô khuẩn hay không.

### Loại thuốc

Chống ung thư.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm.

## BỘT PHA TIÊM VINBLASTIN SULFAT

### *Vinblastini sulfatis pro Iniectione*

Bột pha tiêm vinblastin sulfat là bột vô khuẩn vinblastin sulfat và tá dược (nếu có) đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục I.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vinblastin sulfat,  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột màu trắng.

**Định tính**

A. Trong phân Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải tương đương với thời gian lưu của pic vinblastin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

B. Lấy một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vinblastin sulfat cho vào ống nghiệm, thêm 0,2 ml *dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrochloric đậm đặc (TT)* vừa mới pha, sẽ xuất hiện màu hồng sau khoảng 1 min (phân biệt với vincristin sulfat).

C. Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 5 mg vinblastin sulfat trong 2 ml nước, dung dịch cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

**pH**

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) để được dung dịch có nồng độ vinblastin sulfat khan 0,15 %. pH của dung dịch phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 10,0 EU/mg vinblastin sulfat (Phụ lục 13.2).

**Độ trong của dung dịch**

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với 10 ml nước không có carbon dioxide (TT), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp của 12 thể tích acetonitril (TT), 38 thể tích dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt) được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT) và 50 thể tích methanol (TT).

*Dung dịch (1):* Hòa tan chế phẩm trong nước để được dung dịch vinblastin sulfat khan 0,1 %.

*Dung dịch (2):* Dung dịch có chứa 0,10 % vinblastin sulfat chuẩn và 0,10 % vincristin sulfat chuẩn trong nước.

*Dung dịch (3):* Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,10 % trong nước.

*Dung dịch (4):* Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,0020 % trong nước.

*Dung dịch (5):* Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,00010 % trong nước.

Tất cả các dung dịch trên phải để lạnh trong nước đá trước khi sử dụng.

*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) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp đặt ở giữa hệ thống bơm và bộ phận tiêm mẫu.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic vinblastin và pic vincristin trên sắc ký đồ của dung dịch (2) ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu trên nhiều của pic trên sắc ký đồ của dung dịch (5) ít nhất là 5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vinblastin. Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (2 %) và tổng diện tích các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (5 %). Loại bỏ bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 17,0 % (Phụ lục 9.6).

(60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 16 h).

**Độ đồng đều hàm lượng**

Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vinblastin sulfat,  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$  trong mỗi lọ phải từ 90,0 % đến 110,0 % của hàm lượng trung bình và không quá 1 lọ trong số 10 lọ định lượng có hàm lượng từ 80,0 % đến 120,0 % của hàm lượng trung bình.

**Định lượng**

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với một thể tích methanol (TT) thích hợp để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,004 % vinblastin sulfat khan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 267 nm, dùng mẫu trắng là methanol (TT).

Tính hàm lượng của vinblastin sulfat,  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 185 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 267 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.

Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vinblastin sulfat,  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ , trong chế phẩm được tính theo hàm lượng trung bình từ 10 kết quả định lượng trên.

**Bảo quản**

Nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

**Loại thuốc**

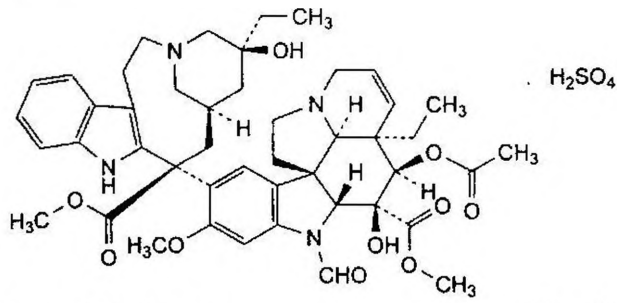
Điều trị ung thư.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg.

**VINCRISTIN SULFAT**

*Vincristini sulfas*



$C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$

P.t.l: 923,1

Vincristin sulfat là methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-(acetyloxy)-3aethyl-9-[(5S,7R,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2H-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat sulfat, phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 %  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

**Định tính**

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

*Dung dịch S:* Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi. Dung dịch S được bảo quản trong nước đá để tiến hành phép thử Tạp chất liên quan.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

**pH**

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxide (TT), dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt) đã được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động B:* Methanol (TT).

*Dung dịch thử:* Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 5,0 ml bằng nước.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 5,0 mg vincristin sulfat chuẩn trong nước để được 5,0 ml.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng nước.

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

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan 1,0 mg vinblastin sulfat chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản các dung dịch trên trong nước đá trước khi dùng.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Tiền cột được nhồi pha tĩnh B.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 297 nm.

Tốc độ dòng: 2 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 - 12	38	62
12 - 27	38 → 8	62 → 92
27 - 29	8 → 38	92 → 62
29 - 34	38	62

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic vincristin và vinblastin ít nhất là 4.

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

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

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

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

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 12,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,0500 g; chân không; 105 °C; 2 h).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan, với những thay đổi như sau:

*Pha động:* Methanol - dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt) đã được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric (7 : 3).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Tính hàm lượng phần trăm của  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$  theo diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng đã biết của vincristin sulfat chuẩn.

**Thử vô khuẩn**

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đáp ứng phép thử này (Phụ lục 13.7).

**Bảo quản**

Trong bình thủy tinh kín, tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ không quá -20 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn thì

phải đựng trong bình thủy tinh vô khuẩn, đậy thật kín để tránh nhiễm vi khuẩn. Trên nhãn cần ghi rõ chế phẩm là vô khuẩn hay không.

### Loại thuốc

Chống ung thư.

### Chế phẩm

Thuốc tiêm.

## BỘT PHA TIÊM VINCRISTIN SULFAT

### *Vincristini sulfatis pro Iniectione*

Bột pha tiêm vincristin sulfat là bột vô khuẩn vincristin sulfat đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng. Có thể có tá dược.

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 vincristin sulfat**,  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Bột màu trắng.

### Định tính

A. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải có cùng thời gian lưu với pic vincristin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

B. Lắc một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vincristin sulfat khan với 3 ml *cloroform* (TT), lọc và rửa giấy lọc với 2 ml *cloroform* (TT). Tập hợp dịch lọc và dịch rửa, làm bay hơi *cloroform* đến cạn ở nhiệt độ khoảng 40 °C. Thêm 0,2 ml *dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrochloric đậm đặc* (TT) mới pha vào cần, sẽ xuất hiện màu cam sau khoảng 1 min (phân biệt với vinblastin sulfat).

### Độ trong của dung dịch

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với 10 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

### Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 100,0 EU/mg vincristin sulfat (Phụ lục 13.2).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp của 30 thể tích *dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng *acid phosphoric* (TT) và 70 thể tích *methanol* (TT).

**Dung dịch (1):** Hòa tan chế phẩm trong *nước* để được dung dịch 0,10 % vincristin sulfat khan.

**Dung dịch (2):** Dung dịch có chứa 0,10 % vincristin sulfat chuẩn và 0,10 % vinblastin sulfat chuẩn trong *nước*.

**Dung dịch (3):** Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,10 % trong *nước*.

**Dung dịch (4):** Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,0020 % trong *nước*.

**Dung dịch (5):** Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,00010 % trong *nước*.

Tất cả các dung dịch trên phải để lạnh trong nước đá trước khi sử dụng.

**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) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp đặt ở giữa hệ thông bơm và bộ phận tiêm mẫu.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 297 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic vincristin và pic vinblastin trên sắc ký đồ của dung dịch (2) ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu trên nhiều của pic trên sắc ký đồ của dung dịch (5) ít nhất là 10.

Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vincristin.

Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (2 %) và tổng diện tích các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (5 %). Loại bỏ bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

### Độ đồng đều hàm lượng

Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vincristin sulfat,  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$  trong mỗi lọ phải từ 90,0 % đến 110,0 % của hàm lượng trung bình và không quá 1 lọ trong số 10 lọ định lượng có hàm lượng từ 80,0 % đến 120,0 % của hàm lượng trung bình.

### Định lượng

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với một thể tích *methanol* (TT) thích hợp để thu được dung dịch vincristin sulfat khan có nồng độ khoảng 0,005 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 297 nm, dùng mẫu trắng là *methanol* (TT).

Tính hàm lượng vincristin sulfat,  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 177 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 297 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch vincristin sulfat chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.

Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vincristin sulfat,  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ , trong chế phẩm được tính theo hàm lượng trung bình từ 10 kết quả định lượng trên.

### Bảo quản

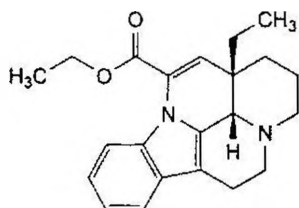
Nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

**Loại thuốc**

Điều trị ung thư.

**Hàm lượng thường dùng**

1 mg.

**VINPOCETIN***Vinpocetinum* $C_{22}H_{26}N_2O_2$ 

P.t.l: 350,5

Vinpocetin là ethyl (13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 %  $C_{22}H_{26}N_2O_2$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt.

Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol khan.

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

**Góc quay cực riêng**

Từ +127° đến +134°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4). Hoà tan 0,25 g chế phẩm trong *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni acetat 1,54 % - acetonitril (45 : 55).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của vinpocetin, 6,0 mg tạp chất A chuẩn của vinpocetin, 5,0 mg tạp chất C chuẩn của vinpocetin và 5,0 mg tạp chất D chuẩn của vinpocetin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 15 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của vinpocetin.

Thời gian lưu tương đối so với vinpocetin (thời gian lưu khoảng 16 min): tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,68; tạp chất B khoảng 0,75; tạp chất C khoảng 0,83.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

*Giới hạn:*

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 (3) (0,6 %).

Tạp chất B, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Ethyl (12*S*,13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-12-hydroxy-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (ethyl vincaminat),

Tạp chất B: Methyl (13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (apovincamin),

Tạp chất C: Ethyl(13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-10-methoxy-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (methoxyvinpocetin),

Tạp chất D: Ethyl(12*RS*,13a*RS*,13b*RS*)-13a-ethyl-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (dihydrovinpocetin).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 100 °C, chân không, 3 h).

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hoà tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp đồng thể tích của *anhydrid acetic* (TT) và *acid acetic khan* (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (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 35,05 mg C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Giãn mạch.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang.

**VIÊN NÉN VINPOCETIN**

*Tabellae Vinpocetini*

Là viên nén chứa vinpocetin.

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 vinpocetin**, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

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

Dung môi khai triển: Toluene - ethanol 96 % - cloroform (4 : 2 : 8).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 10 mg vinpocetin, thêm 5 ml cloroform (TT), lắc trong 30 min, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Cân khoảng 10 mg chất chuẩn vinpocetin, thêm 5 ml cloroform (TT), lắc trong 30 min.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch thử và đối chiếu. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Phương pháp quang phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1). Dung dịch thử ở phần Định lượng phải cho phổ hấp thụ tử ngoại giống với phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chuẩn trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 360 nm.

**Độ hoà tan** (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng

269 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch vinpocetin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70% (Q) lượng vinpocetin, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg vinpocetin cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml ethanol 96 % (TT), lắc kỹ để hòa tan. Thêm ethanol 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng ethanol 96 % (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg vinpocetin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml ethanol 96 % (TT), lắc kỹ để hòa tan, thêm ethanol 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng ethanol 96 % (TT).

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng 314 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là ethanol 96 % (TT).

Tính hàm lượng của vinpocetin, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, trong viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> của vinpocetin chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

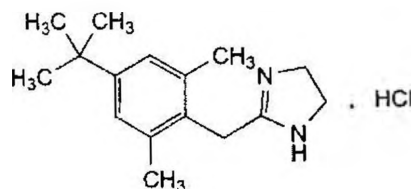
Thuốc giãn mạch, cải thiện tuần hoàn não.

**Hàm lượng thường dùng**

5 mg, 10 mg.

**XYLOMETAZOLIN HYDROCLORID**

*Xylomethazolini hydrochloridum*



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

P.t.l: 280,8

Xylometazolin hydroclorid là 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylbenzyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Đễ tan trong nước, trong ethanol 96 % và methanol.



**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Amoniac - methanol (5 : 100).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 20 mg xylometazolin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

*Cách tiến hành:*

Xử lý bản mỏng bằng clorin: Đặt một cốc thủy tinh có chứa 1 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)*, 1 thể tích *nước* và 2 thể tích *dung dịch kali permanganat 1,5 % (TT)* vào đáy bình triển khai sắc ký. Đóng nắp bình và để yên 15 min. Để bản mỏng khô vào bình và đóng nắp lại. Để bản mỏng tiếp xúc với hơi clorin trong 5 min. Lấy bản mỏng ra và để dưới luồng không khí lạnh đến khi không còn hơi clorin và phần bản mỏng ở dưới vạch chấm sắc ký không được có màu xanh khi nhỏ *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)* lên.

Chấm riêng biệt 5 µl mỗi *dung dịch* trên lên bản mỏng đã được xử lý bằng clorin. Triển khai sắc ký tới khi *dung môi* đi được 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ của *dung dịch thử* phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu* về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Hòa tan khoảng 0,5 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol (TT)*, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitroprusiat (TT) 5 %* vừa mới pha và 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)*. Để yên hỗn hợp trong 10 min, thêm 1 ml *dung dịch natri bicarbonat (TT) 8 %*. Màu tím xuất hiện.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 1 ml *nước*, thêm 2,5 ml *ethanol 96 % (TT)* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Trộn đều và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. *Dung dịch* không có huỳnh quang, hoặc có huỳnh quang tương tự với *dung dịch mẫu trắng* được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Phép thử này chỉ có giá trị khi một *dung dịch* được chuẩn bị trong cùng điều kiện dùng naphazolin hydroclorid chuẩn thay cho chế phẩm phải cho huỳnh quang xanh dương rõ rệt.

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

*Dung dịch S:* Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng *dung môi*.

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

**Giới hạn acid - kiềm**

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* *Dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 1,36 g/l* được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

*Pha động B:* *Acetonitril (TT)*.

*Dung dịch thử:* Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng *dung môi*. Để yên 1 h trước khi tiêm.

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

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

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng 5,0 ml *dung dịch đối chiếu (2)* thành 50,0 ml bằng *nước*.

*Điều kiện sắc ký:*

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	70	30
5 - 20	70 → 15	30 → 85
20 - 35	15	85

Thời gian lưu tương đối so với xylometazolin (thời gian lưu khoảng 7,2 min): Tạp chất A khoảng 0,79.

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

*Giới hạn:*

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 (3)* (0,2 %).

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

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

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

**Ghi chú:**

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

Tạp chất B: 2-(cloromethyl)-5-(1,1-dimethylethyl)-1,3-dimethylbenzen.

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

Tạp chất D: 1-(1,1-dimethylethyl)-3,5-dimethylbenzen.

Tạp chất F: Acid [4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylphenyl]acetic

Tạp chất E: Ethan-1,2-diamin mono(4-methylbenzenesulfonat).

**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 25 ml acid acetic khan (TT) và thêm 10 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 28,08 mg  $C_{16}H_{25}ClN_2$ .

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Đồng vận alpha-adrenoceptor.

**Chế phẩm**

Thuốc nhỏ mũi.

**THUỐC NHỎ MŨI XYLOMETAZOLIN*****Nasalia Xylometazolini***

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

**Hàm lượng xylometazolin hydroclorid,  $C_{16}H_{24}N_2.HCl$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

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

B. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 mg xylometazolin hydroclorid, thêm 0,2 ml dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) và 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT) và để yên trong 10 min. Thêm 1 ml dung dịch natri hydrocarbonat 10 %. Màu tím xuất hiện.

**pH**

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 2,7: Hòa tan 2,5 g amoni sulfat khan (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH 2,7 bằng dung dịch acid phosphoric 1 M.

Pha động: Dung dịch đệm pH 2,7 - acetonitril (65 : 35).

Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg xylometazolin hydroclorid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 20 ml, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm hoặc dung dịch pha loãng với nước để được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.

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 225 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 chuẩn. Hệ số đối xứng của pic xylometazolin hydroclorid không được lớn hơn 3,5 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,  $C_{16}H_{24}N_2.HCl$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của xylometazolin hydroclorid trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{24}N_2.HCl$  trong xylometazolin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

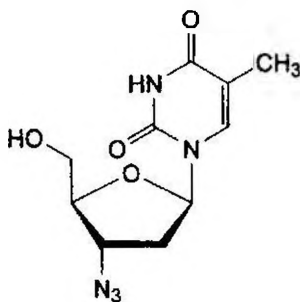
Nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống sung huyết mũi.

**Nồng độ thường dùng**

0,05 % và 0,1 %.

**ZIDOVUDIN***Zidovudinum*C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

P.t.l: 267,2

Zidovudin là 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102 % C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột trắng hoặc ánh nâu. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol. Điểm chảy khoảng 124 °C. Dạng vô định hình.

**Định tính**

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của zidovudin chuẩn. Nếu phổ thu được từ dạng rắn có sự khác biệt, tiến hành hòa tan chế phẩm và chất chuẩn riêng rẽ trong một lượng tối thiểu nước sau đó bay hơi đến khô trong bình hút ẩm dưới áp suất giảm và có mặt của *diphosphor pentoxyd* (TT). Ghi và so sánh phổ mới của các cân thu được.

**Màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml nước, đun nóng nếu cần thiết. Màu của dung dịch thu được không được đậm hơn màu mẫu VN<sub>5</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Góc quay cực riêng**

Từ +60,5° đến +63,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Dùng dung dịch thu được đo ở 25 °C.

**Tạp chất liên quan**

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

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

Dung môi triển khai: *Methanol - methylen clorid* (10 : 90).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg mỗi chất sau đây: *thymin* (TT), tạp chất A của zidovudin, *triphenylmethanol* (TT) trong *methanol* (TT), thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml bằng *methanol* (TT).

**Cách tiến hành:**

Châm riêng rẽ lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng UV 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: vết phụ tương ứng với tạp chất A của zidovudin không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %), và bất cứ vết phụ nào khác ngoài vết chính, và các vết tương ứng với tạp chất A của zidovudin, *thymin* (chất này được kiểm tra giới hạn bằng sắc ký lỏng) đều không được đậm màu hơn vết tương ứng với zidovudin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phun bản mỏng với *dung dịch vanillin 1 % pha trong acid sulfuric*. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với *triphenylmethanol* không được đậm màu hơn vết tương ứng thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Thử nghiệm chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) có 4 vết tách biệt rõ ràng tương ứng với *thymin*, tạp chất A của zidovudin, zidovudin, và *triphenylmethanol* theo thứ tự R<sub>f</sub> tăng dần.

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

Tiến hành theo mô tả trong phần Định lượng.

Tiêm riêng rẽ 10 μl mỗi dung dịch: Dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch đối chiếu (5). Thực hiện sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1). Khi sắc ký đồ ghi được trong điều kiện như mô tả, các chất xuất hiện theo thứ tự *thymin*, zidovudin, tạp chất B của zidovudin.

Giới hạn: Trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Diện tích của bất cứ pic nào tương ứng với *thymin* không được lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (2 %); diện tích của pic tương ứng với tạp chất B của zidovudin không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1 %); diện tích của bất cứ pic phụ nào khác, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (5) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic khác với pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (5) (3,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % so với diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (5).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-[(2*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)dion (*stavudin*).

Tạp chất B: 1-(3-cloro-2,3-dideoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)dion.

Tạp chất C: 5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (*thymin*).

**Kim loại nặng**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 4). Dùng 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

**Tro sulfat**

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).  
Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - nước (20 : 80).*

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

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 10,0 mg zidovudin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 10,0 mg thymine (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của zidovudin trong 25,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (4):* Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 50,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (5):* Pha loãng 0,25 ml dung dịch thử (1) 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 đặt bước sóng ở 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

Ổn định cột với pha động ở tốc độ dòng 1,2 ml/min trong 45 min.

Tiêm 10 µl dung dịch đối chiếu (3). Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được không nhỏ hơn 70 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của zidovudin và tạp chất B ít nhất bằng 1,0. Tiêm dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1). Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic trên sắc ký đồ thu được không nhỏ hơn 50 % của thang đo.

Tính hàm lượng của C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> từ diện tích của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và từ nồng độ của zidovudin trong dung dịch đối chiếu (1).

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng virus.

**Chế phẩm**

Viên nén, dung dịch uống. Viên nén kết hợp lamivudin.

**DUNG DỊCH UỐNG ZIDOVUDIN****Zidovudini solutionum peroralum**

Là dung dịch thuốc uống chứa zidovudin trong dung môi thích hợp.

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

**Hàm lượng zidovudin**, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silicagel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Dichloromethan - methanol - acid acetic băng (90 : 10 : 3).*

*Dung dịch đối chiếu:* Pha dung dịch của zidovudin chuẩn trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 1 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích chế phẩm chứa 20 mg zidovudin thành 20 ml với methanol (TT). Lọc nếu cần.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. 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. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc, hình dạng và giá trị R<sub>f</sub>.

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**pH** (Phụ lục 6.2)

Từ 3,0 đến 4,0.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ zidovudin 0,2 mg/ml.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 1 mg thymine chuẩn (tạp chất C của zidovudin), trong 10 ml pha động. Hút 1,0 ml dung dịch này vào bình định mức 10 ml đã chứa sẵn 5 mg zidovudin chuẩn, hòa tan và thêm vừa đủ đến định mức bằng pha động.

*Dung dịch giả dược* (thực hiện khi có đủ điều kiện): Hòa tan tất cả các thành phần tá dược (bao gồm cả các parahydroxy benzoat) bằng dung môi thích hợp (dung môi sử dụng trong công thức bào chế) để thu được dung dịch có nồng độ các chất này giống như chế phẩm. Pha loãng dung dịch thu được với pha động với như cách pha dung dịch thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu và dung dịch giả dược. Thời gian chạy sắc ký dung

dịch thử gấp 4 lần thời gian lưu của zidovudin. Với chế phẩm chứa các chất bảo quản parahydroxybenzoat, tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của zidovudin để rửa giải hết các tá dược này ra khỏi cột sắc ký.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối của các pic thu được so với pic zidovudin (thời gian lưu khoảng 12 min) như sau: Tạp chất C (thymine) khoảng 0,3, tạp chất A (stavudin) khoảng 0,4 và tạp chất B khoảng 1,2. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic zidovudin không nhỏ hơn 5,0; giữa pic zidovudin và tạp chất B không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0.

**Giới hạn:** Đáp ứng yêu cầu A và B dưới đây. Nếu không có đầy đủ các thông tin về tá dược hoặc sắc ký đồ của dung dịch giả dược cho pic có thời gian lưu trùng với bất cứ pic nào trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hoặc có bất cứ ảnh hưởng nào do tá dược thì chỉ áp dụng yêu cầu A.

A. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất C, sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh 0,6, không lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (3,0 %).

B. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào đều không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (1,0 %) và không nhiều hơn 1 pic phụ có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (0,5 %). Tổng diện tích pic tạp chất C (sau khi nhân với hệ số đáp ứng 0,6) và diện tích của tất cả các pic phụ khác ngoài pic chính không lớn hơn 12 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (6,0 %). Bỏ qua các pic có thời gian lưu trùng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch giả dược, các pic có thời gian lưu tương đối so với zidovudin lớn hơn 2,0 (tương ứng với các pic parahydroxybenzoat) và bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (0,1 %).

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Methanol - Dung dịch đệm pH 5,3 (20 : 80).

**Dung dịch đệm pH 5,3:** Dung dịch natri acetat 0,045 M, điều chỉnh đến pH 5,3 với acid acetic băng (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Pha dung dịch của zidovudin chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Xác định khối lượng riêng của dung dịch thuốc (Phụ lục 6.5). Cân một lượng dung dịch thuốc tương ứng với 20 mg zidovudin vào bình định mức 100 ml, thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan 2 mg thymine chuẩn trong 10 ml methanol (TT). Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức dung tích 50 ml và thêm dung dịch thử vừa đủ đến định mức.

**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 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù thích hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic thymine so với pic zidovudin (thời gian lưu khoảng 12 min) là 0,3. Độ phân giải giữa pic thymine và pic zidovudin không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  trong zidovudin chuẩn và khối lượng riêng của dung dịch thuốc, tính hàm lượng zidovudin trong dung dịch thuốc so với lượng ghi trên nhãn.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

### Hàm lượng thường dùng

50 mg/5 ml.

## VIÊN NÉN ZIDOVUDIN

### Tabellae Zidovudini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa zidovudin.

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 zidovudin,  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

**Dung môi pha mẫu:** Methanol - nước (75 : 25).

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch zidovudin chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ khoảng 15 μg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột viên (đã bỏ lớp bao phim nếu cần) tương đương với khoảng 150 mg zidovudin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 70 ml dung môi pha mẫu. Siêu âm khoảng 5 phút để hòa tan, pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch. Lắc đều. Lọc hoặc ly tâm. Hút 1 ml dung dịch trong và pha loãng thành 100 ml với dung môi pha mẫu.

Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử ở trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm. Sử dụng cốc đo dày 1 cm, màu trắng là dung môi pha mẫu. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch phải cho các bước sóng cực đại và cực tiểu hấp thụ tương tự như dung dịch đối chiếu.

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

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

Tiến hành định lượng zidovudin bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *pha động*, *dung dịch chuẩn* và *các điều kiện sắc ký* như ở mục định lượng.

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, hút một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với nước để thu được dung dịch có nồng độ zidovudin khoảng 0,12 mg/ml.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75% (Q) lượng zidovudin,  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *pha động*, *dung dịch chuẩn*, *dung dịch thử*, các điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng.

Hàm lượng mỗi tạp chất nếu có được tính theo công thức sau:

$$100(1/F)(S_i/S_s)$$

Trong đó:

F: Hệ số đáp ứng tương đối, hệ số này là 1,7 cho tạp chất C của zidovudin và 1,0 cho các tạp khác.

S<sub>i</sub>: Diện tích pic của từng tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

S<sub>s</sub>: Diện tích pic zidovudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

*Yêu cầu:*

Tạp chất C của zidovudin: Không được quá 1,5 %.

Tạp chất khác: Không được quá 0,2 %.

Tổng tạp: Không được quá 2,0 %.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 3,0 g natri acetat (TT) và 1,3 g natri octansulfonat (TT) trong 900 ml nước. Thêm 90 ml methanol (TT) và 40 ml acetonitril (TT), trộn đều. Điều chỉnh với acid acetic băng (TT) đến pH 5,3. Lọc và đuổi khí. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

*Dung dịch tạp chất B chuẩn (dung dịch gốc):* Cân chính xác một lượng tạp chất B chuẩn của zidovudin, hòa tan và pha loãng bằng methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 mg/ml.

*Dung dịch tạp chất C chuẩn (dung dịch gốc):* Cân chính xác một lượng tạp chất C chuẩn của zidovudin, hòa tan và pha loãng bằng methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 30 mg zidovudin chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 250 ml, thêm 3 ml methanol (TT) lắc để hòa tan. Thêm 2,5 ml dung dịch tạp chất B chuẩn, thêm 5 ml dung dịch tạp chất C chuẩn, lắc đều và thêm nước vừa đủ đến định mức. Dung dịch thu được có chứa zidovudin nồng độ 0,12 mg/ml, tạp chất B của zidovudin nồng độ 0,001 mg/ml, tạp chất C của

zidovudin nồng độ 0,004 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên (đã 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 300 mg zidovudin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 10 ml nước, lắc đều để phân tán bột viên, thêm 30 ml methanol (TT) và lắc siêu âm 10 min để hòa tan. Pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc. Pha loãng 4,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng nước.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 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, thời gian lưu tương đối của tạp chất C là 0,17, zidovudin là 1,0, tạp chất B là 1,2. Độ phân giải giữa pic zidovudin và pic tạp chất B không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic zidovudin từ sáu lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  trong zidovudin chuẩn, tính hàm lượng zidovudin trong viên so với lượng ghi trên nhãn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Kháng virus.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg; 300 mg.