

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong azithromycin chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

BỘT PHA HỖN DỊCH AZITHROMYCIN

Pulveres Azithromycini ad suspensionum peroralem

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

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

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

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

Định tính

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

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *nước* - *amoniac* (80 : 19,9 : 0,1).

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

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đề khối lượng) tương ứng với khoảng 50 mg azithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng 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 B (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong azithromycin chuẩn.

Bảo quản

Trong gói giấy nhôm hoặc polyethylen kín.

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

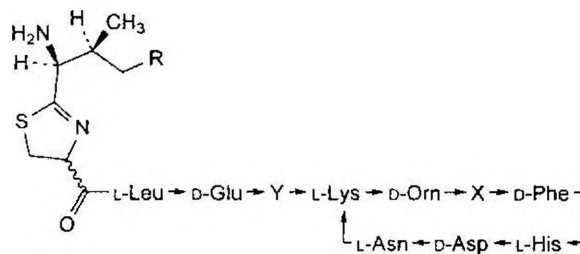
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

125 mg; 250 mg.

BACITRACIN

Bacitracinum



Tên	Công thức	X	Y	R
Bacitracin A	$C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	CH_3
Bacitracin B1	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	H
Bacitracin B2	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Val	L-Ile	CH_3
Bacitracin B3	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Val	CH_3

Bacitracin là hỗn hợp các polypeptid kháng khuẩn được tạo ra bởi một số loài *Bacillus licheniformis* hoặc *Bacillus subtilis*, thành phần chủ yếu là bacitracin A, B₁, B₂ và B₃. Phải chứa ít nhất 60 IU/mg (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Hút ẩm. Dễ tan trong nước và trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C.

Nhóm II: A, C.

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

Bản mỏng: *Silica gel*.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (1 : 2 : 4).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg bacitracin kèm chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đồ cho đến khi dung môi đi được một khoảng bằng nửa chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin (TT) và sấy ở 110 °C trong 5 min. Các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, kích thước và màu sắc tương tự các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Thành phần cấu trúc.

C. Nung 0,2 g chế phẩm. Cẩn còn lại không đáng kể, nó không có màu vàng ở nhiệt độ cao. Để nguội. Hòa tan cẩn trong 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Thêm 5 ml nước và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT). Không tạo tủa trắng.

Độ trong của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

pH

Từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Thành phần cấu trúc

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Lấy 520 thể tích methanol (TT), 40 thể tích acetonitril (TT) và 300 thể tích nước cho vào 100 thể tích dung dịch dikali hydrophosphat 3,48 % đã điều chỉnh pH tới 6,0 bằng dung dịch kali dihydrophosphat 2,72 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Lắc 20,0 mg bacitracin kèm chuẩn trong nước. Thêm 0,2 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

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

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

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 25,0 ml dung dịch Trilon B 4,0 % đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT). Đun

trong nồi cách thủy đang sôi 30 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng.

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch Trilon B 4,0 % đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 100 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của bacitracin A.

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

Thời gian lưu tương đối so với bacitracin A (thời gian lưu từ 15 min đến 25 min): Bacitracin B₁ khoảng 0,6; bacitracin B₃ khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 2,5. Nếu cần, điều chỉnh thành phần pha động bằng cách thay đổi thể tích dung môi hữu cơ nhưng vẫn giữ nguyên tỷ lệ methanol và acetonitril. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (peak-valley) tối thiểu bằng 1,2 trong đó H_p = chiều cao trên đường nền của pic do bacitracin B₁ và H_v = chiều cao trên đường nền của điểm thấp nhất của đường cong tách pic này khỏi pic của bacitracin B₂ trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn: Bacitracin A tối thiểu 40,0 %; tổng bacitracin A, B₁, B₂ và B₃ tối thiểu 70,0 %.

Bỏ qua các pic tương ứng với các pic của dung môi mẫu trắng và bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic của bacitracin A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Các peptid liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Thành phần cấu trúc.

Giới hạn: Tổng diện tích tất cả các pic xuất hiện trước pic bacitracin B₁, không được lớn hơn 20,0 %.

Tạp chất E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Thành phần cấu trúc.

Detector quang phổ đặt ở bước sóng 300 nm đối với dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất E.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic của tạp chất E không quá 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (6,0 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 0,1 kPa, 3 h).

Tro sulfat

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

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định để điều chế thuốc nhỏ mắt mà không hấp tiệt trùng khi pha chế thì phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,8 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu định dùng

chế phẩm pha thuốc nhỏ mắt mà không tiến hành loại trừ nội độc tố khi pha chế.

Định lượng

Tiến hành định lượng kháng sinh bằng phương pháp vi sinh vật (Phụ lục 13.9). Dùng bacitracin kèm chuẩn làm chất đối chiếu.

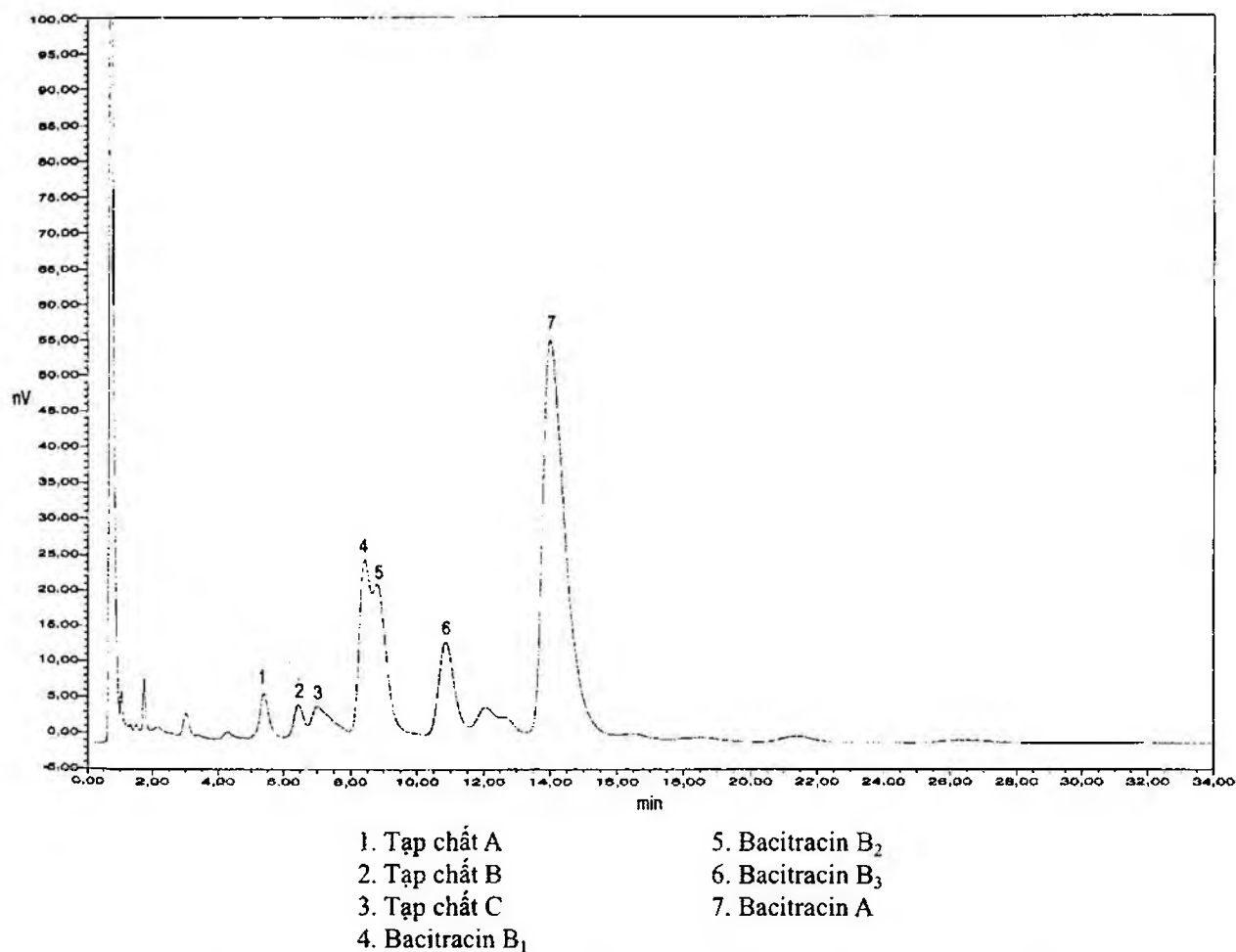
Bảo quản

Trong bao bì kín, để ở 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

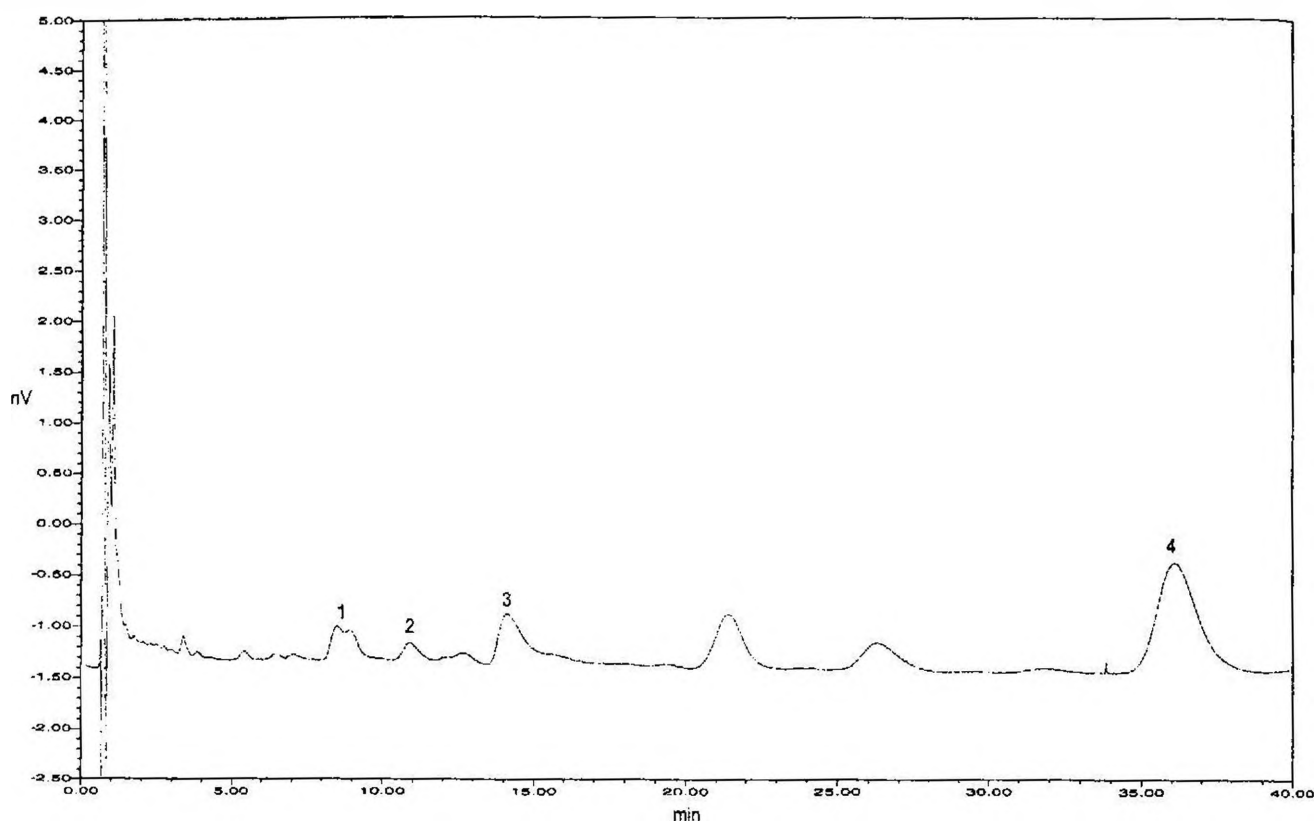
Loại thuốc

Kháng sinh.

Sau đây là các sắc ký đồ có tính chất minh họa



Sắc ký đồ của dung dịch thử trong phép thử Thành phần của bacitracin đo ở 254 nm

1. Bacitracin B₁

3. Bacitracin A

2. Bacitracin B₃

4. Tạp chất E

Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) trong phép thử Tạp chất E đo ở 300 nm

Ghi chú:Tạp chất A: Bacitracin C₁Tạp chất G: Bacitracin H₂Tạp chất B: Bacitracin C₂Tạp chất H: Bacitracin H₃Tạp chất C: Bacitracin C₃Tạp chất I: Bacitracin I₁

Tạp chất D: Bacitracin E

Tạp chất J: Bacitracin I₂

Tạp chất E: Bacitracin F

Tạp chất K: Bacitracin I₃Tạp chất F: Bacitracin H₁

B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 2 ml acid sulfuric (TT). Lắc đều và để nguội. Cho cẩn thận dọc theo thành ống nghiệm 1 ml dung dịch sắt (II) sulfat 8 %. Ở vùng tiếp giáp giữa hai lớp có một vòng màu nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch lục bromocresol (TT). Dung dịch phải có màu xanh.

Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ phenol (TT). Dung dịch phải có màu vàng.

Các muối lạ

Không được quá 0,3 %.

Thêm 7,5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) vào 30 ml dung dịch S. Lắc mạnh. Đun nóng trên nồi cách thủy 5 min. Lọc. Bốc hơi 20 ml dịch lọc trên nồi cách thủy đến khô. Sấy cân ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Cân thu được không quá 2 mg.

BẠC NITRAT**Argenti nitras**AgNO₃

P.t.l: 169,9

Bạc nitrat phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % AgNO₃.

Tính chất

Tinh thể trong suốt không màu hoặc bột kết tinh màu trắng. Rất dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml nước. Thêm 3 giọt dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) sẽ có tủa trắng lớn nhón, tủa này không tan trong dung dịch acid nitric 16 % (TT), nhưng tan trong dung dịch amoniac loãng (TT).

Nhôm, bismuth, đồng và chì

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 4 ml *amoniac đậm đặc (TT)* và 6 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Thêm 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 1 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* đến màu vàng hơi đỏ.

1 ml *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,99 mg AgNO_3 .

Bảo quản

Trong bao bì kín, phi kim loại, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Khử trùng.

Chế phẩm

Dung dịch bạc nitrat vô trùng.

BẠC VITELINAT

Argentum vitellinum

Argyrol

Bạc vitelinat là hợp chất của bạc với vitelin (phosphoprotein), phải chứa ít nhất 20,0 % Ag.

Tính chất

Mảnh hoặc phiến màu nâu thẫm hay lục đen bóng, dễ hỏng ngoài không khí, dễ hút ẩm. Tan trong nước và trong glycerin, tan chậm và hoàn toàn trong ethanol 70 %, không tan trong ethanol 96 % và trong ether.

Định tính

A. Nung khoảng 0,5 g chế phẩm, hòa tan cẩn trọng 5 ml *dung dịch acid nitric 16 % (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* sẽ có tủa trắng lớn nhón, tủa tan trong *amoniac (TT)*.

B. Đem đốt, chế phẩm sẽ cháy thành than và tỏa ra mùi khét của sừng hay lông cháy.

C. Dung dịch chế phẩm trong dung dịch natri clorid đặc trưng vững bền (khác với protargol).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu đỏ nâu. Nhìn xuyên qua, dung dịch có hiện tượng lưỡng sắc nhẹ. Nhìn ở ánh sáng phản chiếu, dung dịch có màu lục. Để yên 2 h, dung dịch không được có cặn.

Giới hạn kiềm

Không được quá 3,2 % biểu thị bằng natri hydroxyd.

Cân chính xác khoảng 1,000 g chế phẩm trong chén sứ, đốt rồi nung. Sau khi để nguội, chiết cẩn nhiều lần, mỗi lần

10 ml *nước* sôi cho đến khi dịch chiết không còn màu hồng với *dung dịch phenolphthalein (TT)*. Gộp dịch chiết, thêm 2 giọt đến 3 giọt *dung dịch phenolphthalein (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 0,1 N (CĐ)* đến khi mất màu hồng. 1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 4,0 mg NaOH.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 10 ml *nước* trong một bình nón dung tích 200 ml đến 250 ml. Thêm từ từ đến hết 10 ml *dung dịch acid sulfuric 1 N*. Để nguội. Thêm 2 g *kali permanganat (TT)* đã tán nhỏ, cho từ từ từng ít một và khuấy luôn tay. Đun sôi nhẹ hỗn hợp trong khoảng 5 min. Thêm từ từ từng giọt *dung dịch sắt (II) sulfat (TT)* cho đến khi dung dịch chuyển sang màu vàng nhạt. Thêm 50 ml *nước*, 5 ml *dung dịch acid nitric 25 % (TT)*. Để nguội. Thêm 1 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* tới màu đỏ.

1 ml *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,79 mg Ag.

Bảo quản

Trong lọ thủy tinh khô, có màu, nút kín, tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Tương kỵ

Alcaloid, adrenalin, tanin.

BARI SULFAT

Barii sulfas

BaSO_4

Pt.I: 233,4

Tính chất

Bột mịn, trắng hoặc gần như trắng, không lẫn sạn. Thực tế không tan trong nước và các dung môi hữu cơ, rất khó tan trong các dung dịch acid và hydroxyd kiềm.

Định tính

A. Đun sôi 0,2 g chế phẩm với 5 ml *dung dịch natri carbonat 50 %* trong 5 min. Thêm 10 ml *nước* vào hỗn hợp và lọc. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, thêm tiếp vài giọt *dung dịch bari clorid 5 % (TT)* sẽ có tủa trắng xuất hiện.

B. Rửa cặn còn lại trên phễu ở phép thử A 3 lần, mỗi lần với một ít *nước*. Hòa cặn với 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, tủa trắng được tạo thành. Tủa này không tan trong *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

Giới hạn acid - kiềm

Đun trên cách thủy 5,0 g chế phẩm với 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 5 min và lọc. Thêm 2 giọt *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml dung dịch lọc. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Muối bari hòa tan

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

Dung dịch S: Đun sôi 20,0 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 40 ml nước cất và 60 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT) trong 5 min, lọc và pha loãng dịch lọc đã để nguội thành 100 ml bằng nước cất.

Lấy 2,5 ml dung dịch 0,002 % bari nitrat (TT) trong hỗn hợp dung môi ethanol 96 % - nước (30 : 70) và 10 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) lắc đều, sau đó để yên 5 min (Dung dịch A).

Dung dịch thử: Trộn 1 ml dung dịch A và 10 ml dung dịch S.

Dung dịch đối chiếu: Trộn 1 ml dung dịch A và 10 ml dung dịch bari mẫu 2 phần triệu Ba (TT).

Sau 10 min dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Chất tan trong acid

Không được quá 0,3 %.

Bốc hơi trên cách thủy 25 ml dung dịch S và sấy cần ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cần sau khi sấy khô không được nhiều hơn 15 mg.

Hợp chất sulfur dễ bị oxy hóa

Lắc 1,0 g chế phẩm với 5 ml nước trong 30 s và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT), thêm 0,1 g kali iodid (TT) và lắc cho tan, thêm tiếp 1,0 ml dung dịch kali iodat 0,36 % mới pha và 1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), lắc mạnh. Dung dịch thu được phải có màu đậm hơn dung dịch đối chiếu pha song song, trong cùng điều kiện như trên nhưng không có dung dịch kali iodat.

Kim loại nặng

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

Pha loãng 10,0 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước.

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

Mất khối lượng sau khi nung

Không được quá 2,0 %.

(1,0 g; 600 °C ± 50 °C đến khối lượng không đổi).

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất cản quang, dùng trong X quang chẩn đoán.

Chế phẩm

Bari sulfat pha hỗn dịch uống.

BARI SULFAT PHA HỖN DỊCH***Barii sulfas pro suspensio***

Bari sulfat pha hỗn dịch là hỗn hợp khô của bari sulfat với chất phân tán thích hợp, có thể chứa các chất thơm và các chất bảo quản, kháng khuẩn thích hợp.

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

Hàm lượng bari sulfat, BaSO₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột mịn, màu trắng hay trắng ngà.

Định tính

A. Đốt, rồi nung 1 g chế phẩm tới khối lượng không đổi. Lấy 0,2 g cân thu được, thêm 5 ml dung dịch natri carbonat 50 % và đun sôi trong 5 min. Thêm 10 ml nước vào hỗn hợp và lọc. Cẩn trên phễu dùng cho phép thử B. Acid hóa dịch lọc bằng dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), thêm tiếp vài giọt dung dịch bari clorid 5 % (TT) sẽ có tủa trắng xuất hiện.

B. Rửa cần còn lại trên phễu ở phép thử A 3 lần, mỗi lần với một ít nước. Hòa cần với 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT), tủa trắng được tạo thành. Tủa này không tan trong dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

pH

Từ 3,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng hỗn dịch chế phẩm trong nước có nồng độ bari sulfat 60 % (kl/kl) hay thấp hơn, như nồng độ dự kiến sử dụng để thử.

Bari hòa tan

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 7,5 g bari sulfat, thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 90 ml nước, trộn đều. Đun sôi hỗn hợp trong 10 min, để nguội và lọc, rửa cần bằng nước, gộp dịch lọc và dịch rửa và thêm nước vừa đủ 100 ml. Bốc hơi 50 ml dung dịch thu được, chú ý tránh để cháy. Thêm vào cần 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT), 10 ml nước nóng, lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và để yên 30 min, dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1 g; 105 °C; 4 h)

Định lượng

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,6 g bari sulfat vào chén platin (bach kim), thêm 5 g natri carbonat khan (TT) và 5 g kali carbonat (TT), trộn đều. Nung tới 1000 °C và duy trì ở nhiệt độ này 15 min. Để nguội, dùng 150 ml nước chuyển cần sang cốc dung tích

200 ml. Rửa chén với 2 ml dung dịch acid acetic 6 M (TT), gộp nước rửa vào hỗn dịch trong cốc. Làm lạnh trong nước đá, gạn bỏ lớp dịch ở trên, chuyển toàn bộ cặn vào giấy lọc. Rửa cặn nhiều lần với dung dịch natri carbonat 2 % cho tới khi nước rửa hết sulfat, loại bỏ nước rửa. Thêm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) vào giấy lọc, dùng nước chuyển toàn bộ cặn vào cốc chứa, thêm 5 ml acid hydrocloric (TT) và pha loãng thành 100 ml với nước. Thêm 10 ml dung dịch amoni acetat 40 % (TT), 25 ml dung dịch kali dicromat 10 % và 10 g ure (TT). Đậy cốc và để trong tủ sấy ở nhiệt độ 80 °C đến 85 °C trong 16 h. Lọc dung dịch khi còn đang nóng qua phễu xốp thủy tinh số 4. Đầu tiên rửa cặn với dung dịch kali dicromat 0,5 %, cuối cùng với 2 ml nước. Sấy cặn thu được ở 105 °C tới khối lượng không đổi.

1 g cặn tương ứng với 0,9213 g BaSO₄.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chất cản quang (không phối hợp) đường tiêu hóa.

BENZALKONIUM CLORID

Benzalkonii chloridum

Benzalkonium clorid là hỗn hợp các muối alkylbenzyl-dimethylamoni clorid; mạch alkyl có từ 8 đến 18 carbon. Chế phẩm phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 % các muối alkylbenzyl-dimethylamoni clorid, tính theo C₂₂H₄₀ClN (p.t.l: 354,0) đối với chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc trắng hơi vàng hoặc các mảnh trắng hơi vàng như gelatin, hút ẩm, sờ giống xà phòng. Rất dễ tan trong nước và ethanol. Khi đun nóng, tạo thành một khối nóng chảy trong. Dung dịch trong nước, lắ lên, tạo rất nhiều bọt.

Định tính

A. Hòa tan 80 mg chế phẩm trong nước và pha loãng bằng nước thành 100 ml. Phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch (Phụ lục 4.1) đo từ 220 nm đến 350 nm có 3 cực đại hấp thụ ở 257 nm; 263 nm và 269 nm và một vai ở khoảng 250 nm.
B. Lấy 2 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 0,1 ml acid acetic băng (TT) và thêm từng giọt một cho đến hết 1 ml dung dịch natri tetraphenylborat 1 % (TT). Tạo tủa trắng. Lọc. Hòa tan tủa trong một hỗn hợp gồm 1 ml aceton (TT) và 5 ml ethanol 96 % (TT) bằng cách đun nóng không quá 70 °C. Thêm nước từng giọt một vào dung dịch đang nóng cho đến khi dung dịch hơi đục. Đun nóng nhẹ cho đến khi dung dịch trong và để nguội. Tạo tủa tinh thể trắng. Lọc. Rửa các tinh thể này 3 lần, mỗi lần 10 ml nước và làm khô trong chân không

trên diphosphor pentoxyd (TT) hoặc silica gel khan (TT) ở nhiệt độ không quá 50 °C. Các tinh thể này nóng chảy ở 127 °C đến 133 °C (Phụ lục 6.7).

C. Lấy 5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromophenol (TT) và 5 ml cloroform (TT). Lắc. Lớp cloroform không màu. Thêm 0,1 ml dung dịch S và lắc. Lớp cloroform có màu xanh.

D. Lấy 2 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 1 ml dung dịch acid nitric 12,5 % (TT). Tạo tủa trắng, thêm 5 ml ethanol 96 % (TT), tủa tan. Dung dịch này cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100 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 đối chiếu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 50 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ tía bromocresol (TT). Lượng dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) để làm thay đổi màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Amin và các muối amin

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 20 ml hỗn hợp gồm 3 thể tích dung dịch acid hydrocloric 1 N và 97 thể tích methanol (TT) bằng cách đun nóng. Thêm 100 ml 2-propanol (TT). Cho khí nitơ sục chậm qua dung dịch. Thêm từ từ 12,0 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CD) và ghi đường cong chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Nếu đường cong chuẩn độ có hai điểm uốn thì thể tích dung dịch chuẩn độ thêm vào giữa hai điểm uốn không được lớn hơn 5,0 ml. Nếu đường cong chuẩn độ không có điểm uốn nào, có nghĩa chế phẩm không đạt yêu cầu của phép thử. Nếu đường cong chuẩn độ có một điểm uốn, làm lại phép thử, nhưng thêm 3,0 ml dung dịch dimethyldecylamin 2,5 % trong 2-propanol trước khi chuẩn độ. Nếu sau khi thêm 12,0 ml dung dịch chuẩn độ mà đường cong chuẩn độ chỉ có một điểm uốn thì chế phẩm không đạt yêu cầu của phép thử.

Nước

Không được quá 10 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng bằng nước thành 100,0 ml. Lấy 25 ml dung dịch thu được cho vào một bình gạn, thêm 25 ml cloroform (TT), 10 ml

dung dịch natri hydroxyd 0,1 N và 10,0 ml dung dịch kali iodid 5,0 % vừa mới pha. Lắc kỹ. Để yên phân lớp, bỏ lớp cloroform. Lắc lớp nước với cloroform (TT) 3 lần, mỗi lần 10 ml. Loại bỏ các lớp cloroform. Cho vào lớp nước 40 ml acid hydrocloric (TT). Để nguội và chuẩn độ bằng dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ) cho đến khi màu nâu đậm gần như biến mất. Thêm 2 ml cloroform (TT) và tiếp tục vừa lắc mạnh vừa chuẩn độ cho đến khi lớp cloroform không có thay đổi màu. Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng [hỗn hợp gồm 10,0 ml dung dịch kali iodid 5,0 % vừa mới pha, 20 ml nước và 40 ml acid hydrocloric (TT)].

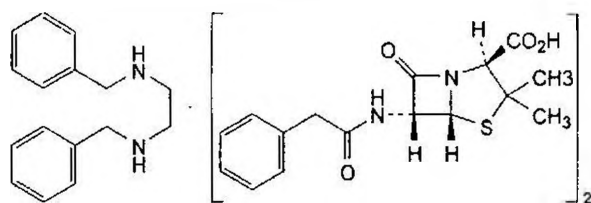
1 ml dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ) tương đương với 35,4 mg $C_{22}H_{40}ClN$.

Loại thuốc

Tây rửa sát trùng.

BENZATHIN BENZYL PENICILIN

Benzathinum benzylpenicillinum



$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2C_{16}H_{20}N_2$

P.t.l: 909,0

Benzathin benzylpenicilin là phức hợp theo tỷ lệ (1 : 2) của N,N'-dibenzylethan-1,2-diamin với acid (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2C_{16}H_{20}N_2$ và từ 24,0 % đến 27,0 % N,N'-dibenzylethylendiamin (benzathin $C_{16}H_{20}N_2$; p.t.l. 240,3) tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm có chứa hàm lượng nước thay đổi và có thể chứa các tác nhân phân tán hoặc tác nhân tạo hỗn dịch.

Tính chất

Bột màu trắng.

Rất khó tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid và formamid, 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 benzathin benzylpenicilin chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel đã được silan hóa.

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % (30 : 70), được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn trong 5 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l các dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, để bản mỏng trong hơi iod đến khi các vết xuất hiện. Kiểm tra dưới ánh sáng tự nhiên, hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu cho hai vết tách ra rõ ràng.

C. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm có chiều dài 150 mm và đường kính 15 mm. Làm ẩm với 0,05 ml nước và thêm 2 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT). Lắc để trộn đều, dung dịch không màu. Đặt ống nghiệm vào trong cách thủy trong 1 min, màu nâu đỏ xuất hiện.

D. Thêm vào 0,1 g chế phẩm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc đều trong 2 min. Lắc hỗn hợp trên hai lần, mỗi lần với 3 ml ether (TT), lấy lớp ether. Gộp các dịch ether, bay hơi đến khô và hòa tan cặn trong 1 ml ethanol 50 % (TT). Thêm 5 ml dung dịch acid picric (TT), đun nóng ở 90 °C trong 5 min và làm nguội từ từ. Lọc lấy tinh thể thu được, kết tinh lại trong ethanol 25 % có chứa 1 % acid picric (TT). Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được khoảng 214 °C (Phụ lục 6.7).

Giới hạn acid - kiềm

Cân 0,50 g chế phẩm, thêm 100 ml nước không có carbon dioxyl (TT) và lắc trong 5 min. Lọc qua phễu lọc xốp. Thêm vào 20 ml dịch lọc 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Dung dịch có màu xanh lá hoặc vàng. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) để chuyển màu của chỉ thị sang màu xanh da trời không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng. Dùng máy lắc siêu âm để hòa tan mẫu thử (khoảng 2 min), tránh để tăng nhiệt độ của mẫu thử.

Pha động A: Hỗn hợp dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 % đã được chỉnh đến pH 3,5 bằng acid phosphoric - methanol - nước (10 : 30 : 60).

Pha động B: Hỗn hợp dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 % đã được chỉnh đến pH 3,5 bằng acid phosphoric - nước - methanol (10 : 30 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong 25 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch có chứa kali dihydrophosphat 0,68 % và dinatri hydrophosphat 0,102 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn trong 25 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch có chứa kali dihydrophosphat 0,68 % và dinatri hydrophosphat 0,102 %.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 55	0	100
55 - 70	75	25

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với benzylpenicilin của benzathin khoảng 0,3 đến 0,4 và của tạp chất C (acid benzylpenicilic benzathid) khoảng 2,4. Điều chỉnh tỷ lệ methanol trong pha động nếu cần thiết.

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

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn hai lần tổng diện tích hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn tổng diện tích hai pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần tổng diện tích hai pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Nước

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đạt phép thử về độ vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Lắc 20 mg chế phẩm với 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT) đã được pha loãng 1 thành 100, lắc kỹ và ly tâm. Lấy dịch trong tiến hành thử (Phụ lục 13.2, phương pháp E).

Nội độc tố vi khuẩn phải ít hơn 0,13 EU/ml. Nếu chế phẩm dự định dùng để pha thuốc tiêm mà không tiến hành các biện pháp loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và cột sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Pha động: Hỗn hợp dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 35 : 55).

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 dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1).

Dựa vào diện tích pic đáp ứng, tính toán hàm lượng của benzathin và benzathin benzylpenicilin. Hàm lượng benzathin benzylpenicilin bằng hàm lượng của benzylpenicilin nhân với hệ số 1,36.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín.

Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Trong đồ bao gói kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Nhãn

Phải quy định rõ thời hạn sử dụng và điều kiện bảo quản.

Ghi rõ tên và hàm lượng của tác nhân phân tán hoặc tác nhân tạo hỗn dịch.

Ghi rõ nếu nguyên liệu vô khuẩn hoặc không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM BENZATHIN BENZYL PENICILIN

Benzathini benzylpenicillini ad injectionem

Là bột vô khuẩn của benzathin benzylpenicilin đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chế phẩm có thể chứa một lượng thích hợp chất đệm, chất tạo hỗn dịch và các tá dược khác.

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 benzathin benzylpenicilin,

(C₁₆H₁₈N₂O₄S)₂·C₁₆H₂₀N₂, phải từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, hầu như không mùi.

Định tính

A. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc kỹ khoảng 2 min. Thêm 2 ml ether (TT), lắc trong 1 min và để yên để tách lớp. Bay hơi 1 ml dịch chiết ether đến khô và hòa tan cân thu được trong 2 ml acid acetic băng (TT). Thêm 1 ml dung dịch kali dicromat 5 % (TT), xuất hiện tủa vàng.

B. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc kỹ khoảng 2 min. Chiết 2 lần, mỗi lần với 3 ml ether (TT). Tập hợp dịch chiết thu được, bay

hơi đến cạn. Hòa tan cần thu được trong 1 ml *ethanol* 50 % (TT). Thêm 5 ml *dung dịch bão hòa acid picric* (TT), đun nóng ở 90 °C trong 5 min. Để nguội, xuất hiện các tinh thể. Kết tinh lại bằng *ethanol* 25 % có chứa một lượng nhỏ *acid picric* (TT). Điểm chảy của tinh thể thu được ở khoảng 214 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ thu được của *dung dịch thử* phải cho các pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của các pic chính thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch chuẩn*.

pH

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Đo pH của hỗn dịch sau khi pha như hướng dẫn ghi trên nhãn.

Nước

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 0,13 EU trong 1 ml *dung dịch được chuẩn bị* như sau: Lắc 20 mg chế phẩm trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M đã được pha loãng 100 lần. Lắc mạnh và li tâm. Sử dụng dịch trong.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị *dung dịch thử* và các *dung dịch đối chiếu* ngay trước khi sử dụng. Chú ý tránh làm nóng trong quá trình chuẩn bị mẫu.

Dung dịch đệm phosphat pH 3,5: Hòa tan 34,0 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với nước. Điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat* (TT) và 1,02 g *dinatri hydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động A: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước* (10 : 30 : 60).

Pha động B: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước* (10 : 60 : 30).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với *dung môi pha mẫu*, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với *dung môi pha mẫu*, lắc đều.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Chương trình pha động:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 55	0	100
55 - 70	75	25

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với *dung dịch đối chiếu (1)*. Thời gian lưu tương đối so với pic benzylpenicilin: 0,3 đến 0,4 đối với benzathin, 2,4 đối với acid benzylpeniciloic benzathid. Điều chỉnh tỉ lệ methanol trong pha động nếu cần. Tiến hành sắc ký với *dung dịch thử* và *dung dịch đối chiếu (2)*.

Yêu cầu:

Diện tích của bất cứ pic tạp chất nào trên sắc ký đồ của *dung dịch thử* tương ứng với pic acid benzylpeniciloic benzathid không được lớn hơn 2 lần tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)* (2,0%).

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký, *dung dịch đệm phosphat pH 3,5*, *dung dịch thử* và *dung dịch đối chiếu (1)* như ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước* (10 : 35 : 55).

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với *dung dịch đối chiếu (1)*. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic benzylpenicilin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với *dung dịch thử* và *dung dịch đối chiếu (1)*. Từ diện tích pic thu được của *dung dịch thử*, *dung dịch đối chiếu (1)*, hàm lượng của benzylpenicilin trong benzathin benzylpenicilin chuẩn, tính hàm lượng benzylpenicilin trong chế phẩm.

Tính hàm lượng benzathin benzylpenicilin bằng cách nhân hàm lượng benzylpenicilin với 1,36.

1 mg benzathin benzylpenicilin tương ứng với 1330 đơn vị penicilin.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

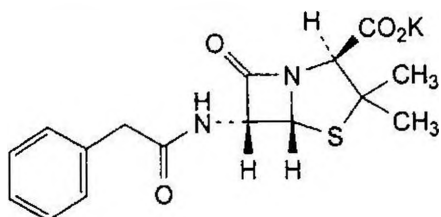
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

300 000 IU; 600 000 IU; 1200 000 IU.

BENZYL PENICILIN KALI
Benzylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

P.t.l: 372,5

Benzylpenicilin kali là kali (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ hay điều chế bằng các phương pháp khác; phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong dầu béo và dầu parafin.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm 1: A, D.

Nhóm 2: 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 benzylpenicilin kali chuẩn.

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

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

pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +270° đến +300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ

Hòa tan 94,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại các bước sóng 325 nm, 280 nm và tại cực đại hấp thụ 264 nm, pha loãng dung dịch nếu cần thiết để đo độ hấp thụ tại bước sóng 264 nm.

Độ hấp thụ tại bước sóng 325 nm và 280 nm không được lớn hơn 0,10 và tại cực đại hấp thụ 264 nm phải từ 0,80

BENZYL PENICILIN KALI

đến 0,88 tính theo dung dịch không pha loãng (1,88 g/l). Kiểm tra độ phân giải của máy quang phổ (Phụ lục 4.1), tỷ lệ các độ hấp thụ ít nhất phải bằng 1,7.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch đệm pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm pH 3,5 - nước - methanol (10 : 40 : 50).

Dung dịch đệm pH 3,5: Dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng dung dịch có chứa 500 g/l dung dịch acid phosphoric 2 M (TT).

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

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn và 10,0 mg acid phenylacetic (TT) (tạp chất B) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 4,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm 0 của chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và với mẫu trắng là nước.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (t/t)	Pha động B (t/t)
0 - t_R	70	30
$t_R - (t_R + 20)$	70 → 0	30 → 100
$(t_R + 20) - (t_R + 35)$	0	100
$(t_R + 35) - (t_R + 50)$	70	30

t_R = Thời gian lưu của benzylpenicilin được xác định ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh các thành phần của pha động để đạt độ phân giải như yêu cầu thì việc điều chỉnh sẽ được áp dụng tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và trong mục Định lượng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của benzylpenicilin ít nhất là 6,0; điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B nếu cần.

Giới hạn:

Tất cả 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 (3) (1 %).

Ghi chú:

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

Tạp chất B: Acid phenylacetic.

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

Tạp chất D: Acid (3*S*,7*R*,7*aR*)-5-benzyl-2,2-dimethyl-2,3,7,7-tetrahydroimidazo[5,1-*b*]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của benzylpenicilin).

Tạp chất E: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của benzylpenicilin).

Tạp chất F: Acid (2*R**S*,4*S*)-2-[[[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của benzylpenicilin).

Mất khối lượng do làm khô

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

Nội độc tố vi khuẩn

Phải nhỏ hơn 0,16 EU/mg (Phụ lục 13.2; phương pháp đo màu tại điểm dừng). Nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đạt yêu cầu này.

Định lượng

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

Pha động: Đồng dòng với thành phần pha động A và B như thời điểm 0 của chương trình dung môi, có thể điều chỉnh nếu cần.

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

Tính hàm lượng của $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của benzylpenicilin natri chuẩn.

Hàm lượng của $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ bằng hàm lượng benzylpenicilin natri nhân với 1,045.

Bảo quản

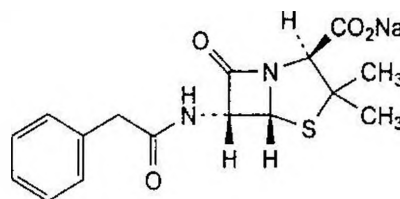
Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín và vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BENZYLPENICILIN NATRI***Benzylpenicilinum natrium***

$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

P.t.l: 356,4

Benzylpenicilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ hoặc bằng các phương pháp khác, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong dầu béo và dầu parafin.

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 benzylpenicilin natri chuẩn.

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

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

pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +285° đến +310°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ

Hòa tan 90,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại các bước sóng 325 nm, 280 nm và tại cực đại hấp thụ 264 nm, pha loãng dung dịch nếu cần thiết để đo độ hấp thụ tại 264 nm.

Độ hấp thụ tại bước sóng 325 nm và 280 nm không được lớn hơn 0,10 và tại cực đại hấp thụ 264 nm phải từ 0,80 đến 0,88 tính theo dung dịch không pha loãng (1,80 g/l).

Kiểm tra độ phân giải của máy quang phổ (Phụ lục 4.1), tỷ lệ các độ hấp thụ ít nhất phải bằng 1,7.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch đệm pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm pH 3,5 - nước - methanol (10 : 40 : 50).

Dung dịch đệm pH 3,5: Dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng dung dịch có chứa 500 g/l dung dịch acid phosphoric 2 M (TT).

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

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn và 10,0 mg acid phenylacetic (TT) (tạp chất B) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 4,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm 0 của chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và với mẫu trắng là nước.

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 - t _R	70	30
t _R - (t _R + 20)	70 → 0	30 → 100
(t _R + 20) - (t _R + 35)	0	100
(t _R + 35) - (t _R + 50)	70	30

t_R = Thời gian lưu của benzylpenicilin được xác định ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh các thành phần của pha động để đạt độ phân giải như yêu cầu thì việc điều chỉnh sẽ được áp dụng tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và trong mục Định lượng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của benzylpenicilin ít nhất là 6,0; điều chỉnh tỷ lệ A : B trong pha động nếu cần.

Giới hạn:

Tất cả 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 (3) (1 %).

Ghi chú:

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

Tạp chất B: Acid phenylacetic.

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

Tạp chất D: Acid (3S,7R,7aR)-5-benzyl-2,2-dimethyl-2,3,7,7a-tetrahydroimidazo[5,1-b]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của benzylpenicilin).

Tạp chất E: Acid (4S)-2-[carboxy[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của benzylpenicilin).

Tạp chất F: Acid (2RS,4S)-2-[[[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniloic của benzylpenicilin).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Mất khối lượng do làm khô

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

Nội độc tố vi khuẩn

Phải nhỏ hơn 0,16 EU/mg (Phụ lục 13.2; phương pháp đo màu tại điểm dừng). Nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đạt yêu cầu này.

Định lượng

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

Pha động: Đẳng dòng với thành phần pha động A và B như thời điểm 0 của chương trình dung môi, có thể điều chỉnh nếu cần.

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

Tính hàm lượng của C₁₆H₁₇N₂NaO₄S trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng C₁₆H₁₇N₂NaO₄S trong benzylpenicilin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín và vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM BENZYL PENICILIN***Benzylpenicillini pro injectione***

Bột pha tiêm benzylpenicilin là bột kết tinh vô khuẩn của benzylpenicilin kali hoặc benzylpenicilin natri đóng trong ống thủy tinh hàn kín hoặc lọ thủy tinh nút kín. Chi pha với "Nước vô khuẩn để tiêm" ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng benzylpenicilin kali, $C_{16}H_{17}N_2KO_4S$, hoặc **benzylpenicilin natri**, $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$, phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, vị hơi đắng, hơi có mùi đặc biệt.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải tương ứng với phổ hồng ngoại của benzylpenicilin kali chuẩn hoặc benzylpenicilin natri chuẩn.

B. Chế phẩm có phản ứng đặc trưng của ion kali hoặc natri (Phụ lục 8.1) và phản ứng của benzylpenicilin (Phụ lục 8.2).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch 10 % chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) có pH từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc dung dịch

Thêm nước vào 5 lọ hoặc ống tiêm (tùy theo cách đóng gói) để tạo dung dịch chứa 60 mg/ml (theo lượng ghi trên nhãn), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1 g chế phẩm, sấy ở 100 °C đến khối lượng không đổi.

Chất gây sốt

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 1 ml dung dịch có chứa 1,5 mg chế phẩm pha trong nước để pha thuốc tiêm cho 1 kg thử thí nghiệm.

Thử vô khuẩn

Chế phẩm phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Dùng 120 mg chế phẩm, làm mất hoạt tính bằng penicilinase rồi thử theo phương pháp màng lọc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hỗn hợp 10 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % đã được điều chỉnh tới pH 3,5 với dung dịch acid phosphoric 50 % (TT), 30 thể tích methanol (TT) và 60 thể tích nước.

Pha động B: Hỗn hợp 10 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % đã được điều chỉnh tới pH 3,5 với dung dịch acid phosphoric 50 % (TT), 50 thể tích methanol (TT) và 40 thể tích nước.

Pha động: Hỗn hợp pha động A và pha động B (70 : 30).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa benzylpenicilin natri chuẩn hoặc benzylpenicilin kali chuẩn, nồng độ 0,10 % trong nước.

Dung dịch phân giải: Chứa benzylpenicilin natri chuẩn (hoặc benzylpenicilin kali chuẩn) 0,020 % và acid phenylacetic chuẩn 0,020 % trong nước.

Dung dịch thử: Cân nhanh thuốc trong từng đơn vị chế phẩm của 10 đơn vị chế phẩm (lọ), trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 80 mg benzylpenicilin pha trong 20,0 ml nước, lọc. Pha loãng 1 thể tích dịch lọc với nước thành 4 thể tích.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) chứa pha tĩnh C (5 μm) (Hypersil ODS là thích hợp).

Detector hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính thu được phải không nhỏ hơn 6,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của pha động A và pha động B để đạt yêu cầu trên.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính toán hàm lượng benzylpenicilin trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng muối benzylpenicilin để pha dung dịch chuẩn.

Hoạt lực lý thuyết của 1 mg benzylpenicilin natri là 1670 đơn vị.

Hoạt lực lý thuyết của 1 mg benzylpenicilin kali là 1600 đơn vị.

Bảo quản

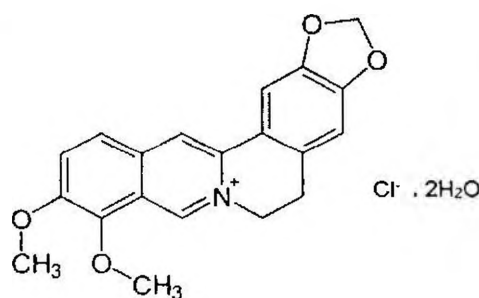
Đề ở nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,125 g; 0,312 g; 0,625 g hoặc 200 000 đơn vị; 500 000 đơn vị và 1 000 000 đơn vị.

BERBERIN CLORID***Berberini chloridum***

$C_{20}H_{18}NO_4Cl \cdot 2H_2O$

P.t.l: 407,9

Berberin clorid là 9,10-dimethoxy-5,6-dihydro[1,3]dioxolo [4,5-g]isoquinol[3,2-a]isoquinolin-7-ium clorid dihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{20}H_{18}NO_4Cl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tính thể hay bột kết tinh màu vàng, không mùi, có vị rất đắng. Tan trong nước nóng, khó tan trong ethanol và nước, rất khó tan trong cloroform, không tan trong ether.

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 berberin clorid chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 20 ml nước bằng cách đun nóng. Thêm 0,5 ml acid nitric đậm đặc (TT), làm lạnh, để yên 10 min, lọc. Lấy 3 ml dịch lọc và thêm 1 ml dung dịch bạc nitrat 2 % (TT), sẽ xuất hiện tủa trắng. Tủa này không tan trong acid nitric loãng (TT), nhưng tan được trong dung dịch amoniac (TT) quá thừa.

C. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT). Lắc đều, thêm một ít bột cloramin B (TT) sẽ có màu đỏ anh đào.

Giới hạn acid

Lắc 0,10 g chế phẩm với 30 ml nước không có carbon dioxid (TT), lọc. Thêm vào dịch lọc 2 giọt dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD), màu vàng phải chuyển sang vàng cam rồi đến màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Hòa tan chính xác 0,010 g chế phẩm trong 100,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 4 ml dung dịch thử pha loãng với pha động thành 100,0 ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic berberin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu bằng khoảng 10 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của berberin.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Sulfat

Không được quá 0,048 %.

Dung dịch thử: Lắc 1,0 g chế phẩm với 48 ml nước và 2 ml dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT) trong 1 min, lọc. Bỏ 5 ml dịch lọc đầu, lấy 25 ml dịch lọc tiếp theo và thêm nước đến 50 ml trong ống Nessler.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,50 ml dung dịch acid sulfuric 0,01 N (TT), thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT), thêm 5 giọt đến 10 giọt dung dịch xanh bromophenol 0,1 % trong ethanol 50 % và thêm nước đến 50 ml trong ống Nessler.

Cho vào mỗi ống 2 ml dung dịch bari clorid 0,5 M (TT), lắc kỹ, để yên 10 min. So sánh độ đục tạo thành trong ống thử và ống đối chiếu, dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

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

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

Nước

Từ 8 % đến 12 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,1 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,10 % (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: Hòa tan 3,4 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,7 g natri laurylsulfat (TT) trong hỗn hợp nước - acetonitril (1 : 1) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,010 g chế phẩm, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,010 g berberin clorid chuẩn, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1 mg berberin clorid chuẩn và 1 mg palmatin clorid chuẩn trong 10 ml 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 345 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thử tự rửa giải lần lượt là pic palmatin và pic berberin, độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 1,5. Tiêm riêng biệt 5 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic berberin không lớn hơn 1,5 %. Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}NO_4Cl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{18}NO_4Cl$ trong berberin clorid chuẩn.

Bảo quản

Đóng gói kín, để chỗ thoáng mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN BERBERIN CLORID

Tabellae Berberini chloridi

Là viên nén hay viên bao phim chứa berberin clorid.

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 berberin clorid, $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg berberin clorid, thêm 10 ml nước, đun nóng nhẹ, lắc kỹ, lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 giọt dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), xuất hiện màu đỏ cam. Để nguội, thêm 4 giọt acetone (TT), dung dịch vẫn đục ngay lập tức, để yên, xuất hiện tủa vàng. Gạn lớp dịch trong ở trên, thêm từng giọt acetone (TT) cho tới khi alcaloid kết tủa hoàn toàn, lọc. Dịch lọc cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Lấy 0,5 ml dịch lọc, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT), lắc đều. Thêm một ít cloramin B (TT), xuất hiện màu đỏ anh đào.

B. 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 berberin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 120 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng berberin clorid ($C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$) hòa tan từ mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 724 là giá trị A (1 %, 1 cm) của berberin clorid ở bước sóng 263 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$, 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: Hòa tan 3,4 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,7 g natri laurylsulfat (TT) trong hỗn hợp nước - acetonitril

(1 : 1) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 10 mg berberin clorid, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 15 min, để nguội, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,010 g berberin clorid chuẩn, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1 mg berberin clorid chuẩn và 1 mg palmatin clorid chuẩn trong 10 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 345 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thứ tự rửa giải lần lượt là pic palmatin và pic berberin, độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 1,5.

Tiêm riêng biệt 5 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic berberin không lớn hơn 1,5 %.

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

Tính hàm lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}NO_4Cl \cdot 2H_2O$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{18}NO_4Cl \cdot 2H_2O$ trong berberin clorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

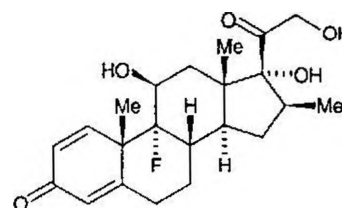
Kháng khuẩn.

Hàm lượng thường dùng

10 mg; 50 mg; 100 mg.

BETAMETHASON

Betamethasonium



$C_{22}H_{29}FO_5$

P.t.l: 392,5

Betamethason là 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{29}FO_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol, rất ít tan trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau, thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason chuẩn trong một lượng tối thiểu *methylen clorid* (TT), bốc hơi đến khô trên nồi cách thủy. Ghi phổ mới của các cần thu được.

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml *dung dịch phenylhydrazin trong acid sulfuric* (TT), trộn đều và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng 419 nm không được lớn hơn 0,10.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Butanol đã bão hòa với nước - toluen - ether* (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg betamethason chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg dexamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl 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 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, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi các vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc trong ánh sáng ban ngày, huỳnh quang trong đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước với vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết, tuy nhiên có thể chưa tách hoàn toàn.

D. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng* (TT) và nung trong chén nung đến khi cân hầu như trắng hoàn toàn (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước, 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT₁) và khoảng

1 ml *dung dịch acid hydrocloric 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.

E. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ xuất hiện. Thêm dung dịch trên vào 10 ml nước và trộn đều. Màu biến mất và dung dịch vẫn trong.

Góc quay cực riêng

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng phải từ +118° đến +126°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trong một bình định mức dung tích 1000 ml trộn 250 ml *acetonitril* (TT) với 700 ml nước và để cân bằng, điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng nước và lại trộn đều.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong một hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* (TT) và *methanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg betamethason chuẩn và 2 mg methylprednisolon chuẩn trong pha động A 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 A.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0	100	0	Đẳng dòng
15	100	0	Bắt đầu gradient
40	0	100	Kết thúc chương trình sắc ký, quay về 100 % pha động A
41	100	0	Bắt đầu cân bằng cột với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu chương trình sắc ký với mẫu tiếp theo

Cân bằng cột với pha động B trong thời gian ít nhất là 30 min và sau đó với pha động A trong 5 min. Đối với các lần sắc ký tiếp theo, dùng các điều kiện đã mô tả từ 40 min đến 46 min.

Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (2) ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của methylprednisolon khoảng 11,5 min và betamethason khoảng 12,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methylprednisolon và betamethason không nhỏ hơn 1,5; nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A.

Tiêm riêng biệt mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và methanol (TT), dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn: Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và chỉ được phép có 1 pic có diện tích lớn hơn một nửa diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic, ngoài pic chính không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Bỏ qua pic tương ứng với mẫu trắng và pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g, 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch 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 $C_{22}H_{29}FO_5$, lấy giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 238,5 nm là 395.

Bảo quản

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN BETAMETHASON

Tabellae Betamethasoni

Là viên nén chứa betamethason.

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 betamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương khoảng 25 mg betamethason với 150 ml dicloromethan (TT) trong 30 min, lọc, rửa dịch lọc bằng 20 ml nước, cho dịch lọc qua phễu chứa natri sulfat khan (TT). Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy khô cần thu được ở 105 °C trong 2 h. Phô hấp thụ hồng ngoại của cần (Phụ lục 4.2) phải tương ứng với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải có một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic betamethason 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), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0025 % và hydrocortison 0,002 % (chất chuẩn nội) pha trong methanol 50 % (TT).

Dung dịch thử: Nghiền một viên chế phẩm, thêm 20,0 ml dung dịch hydrocortison 0,002 % pha trong methanol 50 % (TT), lắc kỹ trong 10 min, lọc.

Định lượng

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

Pha động: Nước - methanol (53 : 47).

Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0125 % và hydrocortison 0,010 % (chất chuẩn nội) pha trong methanol 50 % (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Hydrocortison 0,010 % pha trong methanol 50 % (TT).

Dung dịch thử (1): Cân 20 viên xác định khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 mg betamethason, lắc kỹ trong 10 min với methanol 50 % (TT) rồi thêm methanol 50 % (TT) vừa đủ 20 ml, lọc.

Dung dịch thử (2): Làm như dung dịch thử (1) nhưng thay dung môi methanol 50 % (TT) bằng dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 μm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng betamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, trong viên dựa vào tỷ số các đáp ứng (diện tích hoặc chiều cao) của các pic betamethason và hydrocortison thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử (2) và hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$ trong betamethason chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

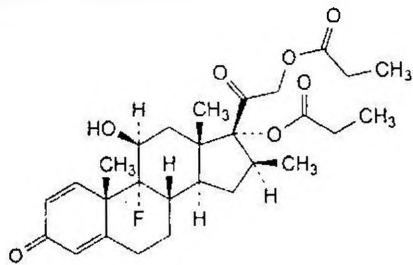
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg và 0,6 mg.

BETAMETHASON DIPROPIONAT

Betamethasoni dipropionas



$C_{28}H_{37}FO_7$

P.t.l: 504,6

Betamethason dipropionat là 9-fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropionat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{28}H_{37}FO_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton và trong methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 betamethason dipropionat chuẩn.

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào một ống thủy tinh có nút mài, thêm 10,0 ml dung dịch phenylhydrazin - acid sulfuric (TT). Trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ của dung dịch thu được đo ở bước sóng 419 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,10.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

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 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch A thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch thử (2): Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống nghiệm dung tích 15 ml có nút mài hoặc có nắp đậy bằng

polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT), sục ngay khí nitơ qua dung dịch trong 5 min. Đậy ống. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C trong 2 h, tránh ánh sáng. Để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg betamethason dipropionat chuẩn trong methanol (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch B thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 2 ml dung dịch B cho vào một ống nghiệm dung tích 15 ml có nút mài hoặc có nắp đậy bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT) và cho sục ngay khí nitrogen qua dung dịch trong 5 min. Đậy ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng, trong 2 h. Để nguội.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng mỗi dung dịch 5 μ l. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của mỗi dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng.

Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi xuất hiện các vết. Để nguội. Kiểm tra sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của mỗi dung dịch thử có vị trí, màu sắc (khi quan sát dưới ánh sáng ban ngày) hoặc có huỳnh quang (dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm) và kích thước giống 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_f thấp hơn hẳn giá trị R_f của các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Lấy 2 mg chế phẩm cho vào 2 ml acid sulfuric (TT), lắc cho tan. Trong vòng 5 min, xuất hiện màu nâu đỏ. Đổ dung dịch này vào 10 ml nước và trộn đều. Màu biến mất, dung dịch trong.

E. Trộn 5 mg chế phẩm với 45 mg magnesi oxyd nặng (TT) và nung trong chén cho đến khi tạo cần gần như trắng (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước; 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và khoảng 1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Lấy 1,0 ml dịch lọc cho vào một hỗn hợp vừa mới pha gồm 0,1 ml dung dịch alizarin S (TT) và 0,1 ml dung dịch zirconyl nitrat (TT). Trộn đều, để yên trong 5 min. So sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được tiến hành trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng, mẫu trắng có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ +84° đến +88°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn cân thận 35 ml nước với 56 ml acetonitril (TT). Để yên cho hỗn hợp cân bằng. Thêm nước đủ 100 ml và trộn đều.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg betamethason dipropionat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, D, E và G) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 60 mg betamethason dipropionat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg betamethason dipropionat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất H) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 2,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (2,5 μm).

Nhiệt độ cột: 20 °C ± 2 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của betamethason dipropionat.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason dipropionat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E và G. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason dipropionat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất H.

Thời gian lưu tương đối so với betamethason dipropionat (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất H khoảng 1,7; tạp chất G khoảng 2,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 4,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic betamethason dipropionat.

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 G là 1,3; tạp chất H là 1,4.

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

Tạp chất B và H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chuẩn, nếu cần, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (betamethason).

Tạp chất B: 9-Fluoro-11β,21-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl propanoat (betamethason 17-propionat).

Tạp chất C: 9-Fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl propanoat (betamethason 21-propionat).

Tạp chất D: 21-(Acetyloxy)-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl propanoat (betamethason 21-acetat 17-propionat).

Tạp chất E: 9-Cloro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropanoat (beclometason dipropionat).

Tạp chất F: 9,11β-Epoxy-16β-methyl-3,20-dioxo-9β-pregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropanoat (9β,11β-epoxybetamethason dipropionat).

Tạp chất G: 9-Fluoro-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-11β,17,21-triyl tripropanoat (betamethason tripropionat).

Tạp chất H: 6α-Bromo-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropanoat (6α-bromo-beta-methason dipropionat).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

Định lượng

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

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

Tính hàm lượng của $C_{28}H_{37}FO_7$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{28}H_{37}FO_7$ trong betamethason dipropionat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

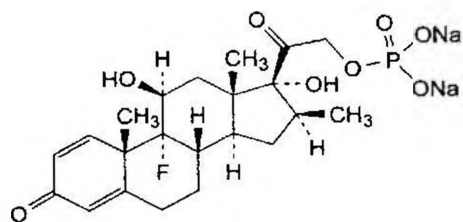
Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén, kem thuốc.

BETAMETHASON NATRI PHOSPHAT

Betamethasoni natrii phosphas


 $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$

P.t.l.: 516,4

Betamethason natri phosphat là 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dinatri phosphat, phải chứa từ 96,0% đến 103,0% $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng, rất hút ẩm.

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

Định tính

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C

Nhóm II: A, C, D, E, F.

A. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 5 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml với ethanol (TT). Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml dung dịch phenylhydrazin trong acid sulfuric (TT), trộn đều và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 450 nm không được lớn hơn 0,10.

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason natri phosphat 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 betamethason natri phosphat chuẩn trong một lượng tối thiểu ethanol 96% (TT), bốc hơi đến khô trên nồi cách thủy. Ghi phổ hấp thụ hồng ngoại của các cần thu được.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

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

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 10 mg betamethason natri phosphat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon natri phosphat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 10 ml với dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên.

Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1). Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi các vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang trong đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết, tuy nhiên có thể chưa tách hoàn toàn.

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ đậm xuất hiện. Thêm dung dịch trên vào 10 ml nước và trộn đều. Màu biến mất và dung dịch vẫn trong.

E. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg magnesi oxyd nặng (TT) và nung trong chén nung đến khi cần hầu như trắng hoàn toàn (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước, 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁) và khoảng 1 ml acid hydrocloric 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.

F. Thêm 2 ml acid sulfuric (TT) vào khoảng 40 mg chế phẩm và đun nóng cần thận cho đến khi xuất hiện khói trắng. Thêm từng giọt acid nitric (TT), tiếp tục đun nóng cho đến khi dung dịch gần như không màu và làm nguội. Thêm 2 ml nước, đun cho đến khi khói trắng xuất hiện lần nữa, để nguội, thêm 10 ml nước và trung hòa bằng dung dịch amoniac loãng (TT), dùng giấy quỳ đỏ làm chỉ thị. Dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion natri và phản ứng A của phosphat (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 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 7,5 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml với nước không có carbon dioxyd (TT).

Góc quay cực riêng

Từ +98° đến +104°, 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: Cân 1,360 g kali dihydrophosphat (TT) và 0,600 g hexylamin (TT) vào một bình nón 250 ml, trộn đều và để yên trong 10 min, sau đó hòa tan trong 185 ml nước. Thêm 65 ml acetonitril (TT), trộn đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch thử: Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg betamethason natri phosphat chuẩn và 25 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong thời gian khoảng 45 min. Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của betamethason natri phosphat.

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của betamethason natri phosphat khoảng 14 min; thời gian lưu của dexamethason natri phosphat khoảng 15,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của betamethason natri phosphat và pic của dexamethason natri phosphat ít nhất là 2,0. Nếu cần, có thể tăng nồng độ acetonitril hoặc tăng nồng độ nước trong pha động.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2 %) và không có quá 1 pic như vậy có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (3 %). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích bé hơn 0,025 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Phosphat vô cơ

Không được quá 1 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lấy 10 ml dung dịch này, thêm 5 ml thuốc thử molybdovanadic (TT), trộn đều và để yên

trong 5 min. Dung dịch thu được nếu có bất kỳ màu vàng nào xuất hiện thì không được đậm màu hơn dung dịch chuẩn được chuẩn bị đồng thời và tương tự như dung dịch thử. Dùng 10 ml dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT) để chuẩn bị dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml với nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 241 nm. Tính hàm lượng $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, lấy giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 241 nm là 297.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT BETAMETHASON

Collyrium Betamethasoni

Thuốc nhỏ mắt betamethason là dung dịch vô khuẩn của betamethason natri phosphat trong nước. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng betamethason natri phosphat,

$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butan-1-ol - anhydrid acetic - nước (60 : 20 : 20), chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Pha loãng (nếu cần) một thể tích chế phẩm với nước để được dung dịch có chứa betamethason natri phosphat 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch betamethason natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch prednisolon natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2) đều có một vết chính, có giá trị R_f tương tự nhau. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết có giá trị R_f gần bằng nhau.

B. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic betamethason natri phosphat trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2).

C. Lấy một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,2 mg betamethason natri phosphat, thêm từ từ 1 ml acid sulfuric (TT) và để trong 2 min. Dung dịch có màu vàng nâu nhưng không được có màu đỏ hoặc có huỳnh quang màu xanh lục vàng.

pH

Từ 7,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Đệm citro - phosphat pH 5,0 - methanol (60 : 40).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm (nếu cần) với nước để được dung dịch betamethason natri phosphat có nồng độ khoảng 0,10 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0060 % betamethason natri phosphat chuẩn và 0,0060 % betamethason chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 4,6 mm), nhồi pha tinh C (10 μ m, cột Spherisorb ODS là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic betamethason natri phosphat và betamethason ít nhất là 3,5;

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), ghi sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với betamethason không được lớn hơn 1,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1); diện tích của bất cứ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Tổng diện tích của

tất cả các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Đệm citro-phosphat pH 5 - methanol (55 : 45).

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch hydrocortison chuẩn 0,06 % trong methanol (TT).

Dung dịch chuẩn (1): Dung dịch betamethason natri phosphat chuẩn 0,1 % trong nước.

Dung dịch chuẩn (2): Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn (1) vào bình định mức 25 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, trộn đều, thêm nước đến vạch.

Dung dịch thử (1): Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 5 mg betamethason natri phosphat, thêm 10,0 ml methanol (TT), trộn đều, pha loãng thành 25,0 ml với nước.

Dung dịch thử (2): Chuẩn bị giống như dung dịch thử (1) nhưng dùng 10,0 ml dung dịch chuẩn nội thay cho methanol.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 5 mm), nhồi pha tinh C (10 μ m, cột Spherisorb ODS là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Xác định nồng độ betamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong dung dịch chuẩn (1) bằng cách đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch pha loãng từ dung dịch chuẩn (1) với nước để có nồng độ betamethason natri phosphat khoảng 0,002 % ở bước sóng cực đại 241 nm. Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của betamethason natri phosphat ở cực đại hấp thụ 241 nm.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn (2), dung dịch thử (1) và (2).

Tính hàm lượng betamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong thuốc nhỏ mắt, dựa vào nồng độ betamethason natri phosphat trong dung dịch chuẩn (1) và các diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), dung dịch chuẩn (2).

Bảo quản

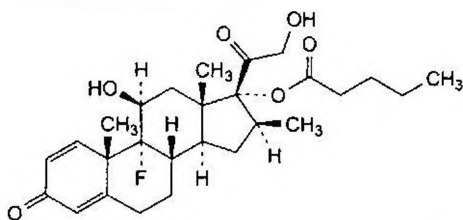
Trong đồ đựng kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng

0,1 %.

BETAMETHASON VALERAT*Betamethasoni valeras* $C_{27}H_{37}FO_6$

P.t.l: 476,6

Betamethason valerat là 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{27}H_{37}FO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton và methylen clorid, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 192 °C kèm theo phân hủy.

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 betamethason 17-valerat chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và betamethason valerat chuẩn ở trạng thái rắn có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason valerat chuẩn trong một lượng tối thiểu *methylen clorid* (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy và ghi phổ mới của cần thu được.

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

Góc quay cực riêng

Từ +77° đến +83°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

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

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Acid acetic băng - pha động (1 : 1000).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 12,5 mg betamethason valerat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất D và G) trong 5,0 ml hỗn hợp dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được để hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của betamethason valerat (chứa tạp chất C, H và I) có trong 1 lọ chuẩn.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 6 mg betamethason chuẩn (tạp chất A) và 3 mg betamethason 21-valerat chuẩn (tạp chất E) trong 30,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 20 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 239 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

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

Thời gian lưu tương đối so với betamethason valerat (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất I khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất H khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất E khoảng 1,6; tạp chất G khoảng 2,0.

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 H với pic của tạp chất D ít nhất là 1,7.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

Tạp chất E và G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (betamethason).

Tạp chất B: 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (21-deoxy-betamethason).

Tạp chất C: 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (dexamethason 17-valerat).

Tạp chất D: 9-bromo-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (9-bromo-betamethason valerat).

Tạp chất E: 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl pentanoat (betamethason 21-valerat).

Tạp chất F: 21-hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-17-yl pentanoat (betamethason valerat δ -9 (11)).

Tạp chất G: 6 α -bromo-9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (6 α -bromo-beta-methason valerat).

Tạp chất H: 9-cloro-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (beclomethason 17- valerat).

Tạp chất I: 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (9-fluoro-prednisolon 17- valerat).

Mất khối lượng do làm khô

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

Định lượng

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại hấp thụ 240 nm.

Tính hàm lượng $C_{27}H_{37}FO_6$ theo độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) của betamethason valerat tại bước sóng 240 nm là 325.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

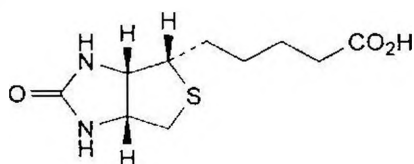
Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén, kem thuốc.

BIOTIN

Biotinum



$C_{10}H_{16}N_2O_3S$

Pt.I: 244,3

Biotin là acid 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydrothieno-[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, rất khó tan trong nước và ethanol (96 %), thực tế không tan trong acetone, tan trong các dung dịch loãng của hydroxyd kim loại kiềm.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của biotin chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) có một vết chính có vị trí và kích thước tương tự như vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 20 ml nước bằng cách đun nóng. Để nguội. Thêm 0,1 ml nước brom (TT). Nước brom bị mất màu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 0,4 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Góc quay cực riêng

Từ +89° đến +93°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel (5 μ m).

Dung môi khai triển: Methanol - acid acetic băng - toluen (5 : 25 : 75).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm trong acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng acid acetic băng (TT)

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 40 ml bằng acid acetic băng (TT).

Các dung dịch này pha ngay trước khi dùng và phải bảo quản tránh ánh sáng chói.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được một khoảng dài 15 cm. Làm khô bản mỏng trong luồng không khí ẩm. Để nguội và phun lên bản mỏng dung dịch 4-dimethylaminocinamaldehyd (TT). Kiểm tra ngay sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào, trừ vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và tối đa chỉ có một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

Kim loại nặng

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

VIÊN NÉN BIOTIN

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Lắc 0,200 g chế phẩm trong 5 ml *dimethylformamid (TT)*. Đun nóng cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Thêm 50 ml *ethanol (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CD)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CD)* tương đương với 24,43 mg $C_{10}H_{16}N_2O_3S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

VIÊN NÉN BIOTIN

Tabellae Biotini

Là viên nén chứa biotin.

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 biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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 biotin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 10 mg biotin, thêm 20 ml *nước*, đun nóng để hòa tan, lọc và để nguội, thêm 0,1 ml *dung dịch nước brom (TT)*. Dung dịch phải làm mất màu nước brom.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Chuyển 85 ml *acetonitril (TT)*, 1 g *natri perclorat (TT)* và 1 ml *acid phosphoric (TT)* vào bình định mức 1000 ml, hòa loãng với *nước* vừa đủ tới vạch, trộn đều, lọc và đuổi khí. Điều chỉnh pha động nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 67 mg biotin chuẩn vào bình định mức 200 ml, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* để hòa tan và pha loãng bằng *dimethyl sulfoxid (TT)*

vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lấy 3,0 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 200 ml, hòa loãng với *nước* vừa đủ đến vạch và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg biotin vào bình định mức 200 ml. Thêm 3 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*, lắc xoáy để làm ẩm bột thuốc. Đặt bình thử trong nồi cách thủy ở nhiệt độ từ 60 °C đến 70 °C trong 5 min. Tiếp tục lắc siêu âm 5 min, thêm *nước* đến vạch, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm và ghi sắc ký đồ của dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 3 %.

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, trong viên dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ của biotin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

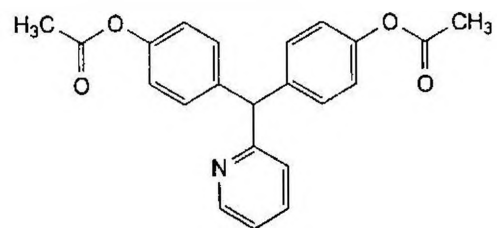
Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng

0,3 mg; 0,6 mg và 5 mg.

BISACODYL

Bisacodylum



$C_{22}H_{19}NO_4$

P.t.l: 361,4

Bisacodyl là 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene)diphenyl diacetat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{22}H_{19}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, thực tế không tan trong nước, tan trong acetone, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của bisacodyl chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm khác với phổ hấp thụ hồng ngoại của bisacodyl chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và bisacodyl chuẩn trong *cloroform* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi phổ của các căn thu được.

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm vào dung dịch kali hydroxyd 0,6 % trong *methanol* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch kali hydroxyd 0,6 % trong *methanol*. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm, dung dịch có một cực đại hấp thụ ở bước sóng 248 nm và một vai ở bước sóng 290 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ từ 632 đến 672.

C. Điểm chảy: Từ 131 °C đến 135 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Butan-2-on - xylên* (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg bisacodyl chuẩn trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí hoặc nếu cần có thể sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C. Phun hỗn hợp dung dịch iod 0,05 M - dung dịch acid sulfuric loãng (50 : 50) lên bản mỏng và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT) vào 1,0 g chế phẩm, lắc, đun sôi, để nguội và lọc. Thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Dung dịch có màu vàng. Lượng dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) dùng để chuyển màu của dung dịch từ màu vàng sang màu đỏ không quá 0,4 ml.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: *Acetonitril* - Dung dịch đệm pH 5,0 (45 : 55).

Dung dịch đệm pH 5,0: Dung dịch amoni format 0,158 % (TT) được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid formic khan (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acid acetic băng - *acetonitril* - nước (4 : 30 : 66).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm vào 25 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp 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 2,0 mg bisacodyl chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D và E) vào 1,0 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 2,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg bisacodyl chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F) vào 2,5 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 bisacodyl.

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

Thời gian lưu tương đối so với bisacodyl (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,45; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 2,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hòm (Hp/Hv) ít nhất là 1,5; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hòm giữa pic tạp chất E và pic bisacodyl.

Giới hạn:

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

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

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D 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 F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được 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 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) (1,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,4'-(Pyridin-2-ylmetylen)diphenol.

Tạp chất B: 2-[(RS)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl]phenol.

Tạp chất C: 4-[(RS)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl]phenyl acetat.

Tạp chất E: 2-[(RS)-[4-(Acetyloxy)phenyl](pyridin-2-yl)methyl]phenyl acetat.

Tạp chất D và F: Chưa biết cấu trúc.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6)).
(0,500 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2)).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 36,14 mg $C_{22}H_{19}NO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Nhuận tràng.

Chế phẩm

Viên nén bao tan trong ruột, thuốc đạn.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT BISACODYL

Tabellae Bisacodyli

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa bisacodyl.

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 bisacodyl, $C_{22}H_{19}NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg bisacodyl với *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cẩn thu được trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5%* (TT) (dung dịch A). Lấy 2 ml dung dịch A, thêm 0,05 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat* (TT), xuất hiện tủa trắng.
B. Thêm *acid sulfuric* (TT) vào 2 ml dung dịch A, xuất hiện màu tím đỏ.

C. Đun sôi 2 ml dung dịch A với một ít *acid nitric* (TT), xuất hiện màu vàng. Để nguội, thêm *dung dịch natri hydroxyd 5 M* (TT), màu trở thành nâu vàng.

D. 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 bisacodyl trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giải đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành:

Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau 2 h, hút 10 ml dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg bisacodyl chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Yêu cầu: Không được quá 5 % lượng bisacodyl so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.

Giải đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hoà tan: Thay thế môi trường hòa tan trong cốc thử ở giai đoạn 1 bằng 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* đã được làm nóng đến nhiệt độ $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,4: Hòa tan 1,56 g *natri hydroxyd* (TT) và 7,80 g *natri dihydrophosphat* (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Thêm 5,00 g *natri dodecylsulfat* (TT) và đun nóng để hòa tan, điều chỉnh pH đến 7,4 nếu cần.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau 45 min, hút dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 28 mg bisacodyl chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 3 ml *acetonitril* (TT), lắc cho tan hoàn toàn, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 7,4*.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % lượng bisacodyl 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 GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Butan-2-on - xylene* (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg bisacodyl, thêm 5 ml *aceton* (TT), lắc trong 10 min, ly tâm và sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử (1) thành 100 thể tích với *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - *amonit format* 0,025 M được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *acid formic* khan (45 : 55).

Hỗn hợp dung môi: *Acid acetic* khan - *acetonitril* - nước (4 : 30 : 66).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch bisacodyl chuẩn 0,005 % trong hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg bisacodyl vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp dung môi và lắc kỹ. bổ sung hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 25,0 ml dịch lọc thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng bisacodyl, $C_{22}H_{19}NO_4$, trong viên dựa vào diện tích của pic bisacodyl trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{19}NO_4$ trong bisacodyl chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

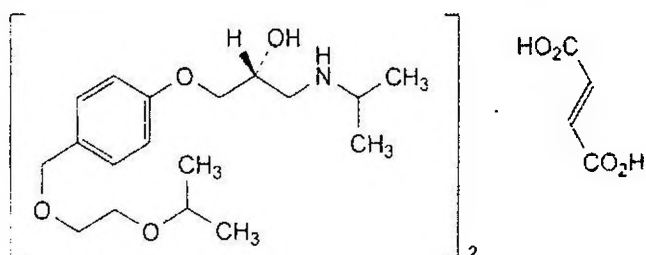
Nhuận tràng.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

BISOPROLOL FUMARAT

Bisoprololi fumaras



và đồng phân đối quang

$C_{40}H_{66}N_2O_{12}$

P.t.l: 767

Bisoprolol fumarat là (2*RS*)-1-[4-[[2-(1-methylethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol fumarat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hơi hút ẩm. Đa hình.

Rất tan trong nước, dễ tan trong methanol.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của bisoprolol fumarat chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và bisoprolol fumarat chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi dung môi và sấy khô cần ở 60 °C và áp suất không quá 0,7 kPa rồi tiến hành ghi lại phổ của cần thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *acid phosphoric* (TT) 10 g/l.

Pha động B: Dung dịch *acid phosphoric* (TT) 10 g/l trong *acetonitril* (TT).

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril* (TT) - nước dùng cho sắc ký (20 : 80).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan bisoprolol chuẩn dùng để định tính pic có trong một lọ chuẩn (chứa tạp chất A và E) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan bisoprolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống có trong một lọ chuẩn (chứa tạp chất G) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 20 °C $\pm$ 2 °C.

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

BÔNG HÚT NƯỚC

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 - 4	95	5
4 - 8	95 → 80	5 → 20
8 - 15	80	20
15 - 34	80 → 20	20 → 80
34 - 36	20	80

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

Thời gian lưu tương đối so với bisoprolol (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất G và pic bisoprolol.

Giới hạn:

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

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

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-1-(4-hydroxymethyl-phenoxy)-3-isopropyl aminopropan-2-ol.

Tạp chất B: (2*RS*)-1-isopropylamino-3-[4-(2-propoxy-ethoxy-methyl) phenoxy]propan-2-ol.

Tạp chất C: 1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy) benzyl] phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM V

Tạp chất D: 1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) benzyloxy]methyl]phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất E: (E*Z*)-[3-[4-(2-isopropoxy-ethoxymethyl)phenoxy] allyl]isopropylamin.

Tạp chất F: (2*RS*)-2-[4-(2-isopropoxy-ethoxymethyl)phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất G: (2*RS*)-1-[4-[[2-isopropoxyethoxy]methoxy]methyl] phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất K: 2-isopropoxyethyl 4-[[2-(2*RS*)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]benzoat.

Tạp chất L: 4-[[2-(2*RS*)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]- benzaldehyd.

Tạp chất N: (2*RS*)-1-[4-[(2-ethoxyethoxy)methyl]phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.

Tạp chất Q: (2*RS*)-1-(isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethoxy) methyl]phenoxypropan-2-ol.

Tạp chất R: (2*RS*)-1-(isopropylamino)-3-(4-methylphenoxy) propan-2-ol.

Tạp chất S: 4-hydroxybenzaldehyd.

Tạp chất T: 4-[[3-isopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methoxy]- benzaldehyd.

Tạp chất U: 5-[[4-(hydroxymethyl)phenoxy]methyl]-3-isopropyl- 1,3-oxazolidin-2-on.

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 khoảng 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (1*T*). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric* 0,1 *N* (C*D*). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric* 0,1 *N* (C*D*) tương đương với 38,35 mg $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chẹn β -adrenergic.

Chế phẩm

Viên nén.

BÔNG HÚT NƯỚC

Lanugo gossypii absorbens

Bông hút nước chế từ lông của hạt cây Bông (các loài trong chi *Gossypium* L.), họ Bông (Malvaceae), đã loại mỡ, tẩy trắng và làm tươi.

Tính chất

Là những sợi mảnh, mềm và trắng, không mùi, không vị và không có lẫn các mảnh lá hoặc vỏ hạt.

Định tính

A. Xác định bằng cách soi kính hiển vi, mỗi sợi giống như một tế bào đơn, dài tới 4 cm và rộng tới 40 μm , dạng hình ống bẹt, thành dày và thường bị xoắn.

B. Khi ngâm trong dung dịch *kẽm clorid - iod (TT)*, sợi chuyển màu tím.

C. Lấy 1 g chế phẩm thêm 10 ml dung dịch *kẽm clorid - acid formic (TT)*. Làm nóng ở 40 °C và để yên trong 2 h 30 min, thỉnh thoảng lắc. Chế phẩm phải không được hòa tan.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 150 ml nước mới đun sôi và để nguội vào 15,0 g bông, ngâm trong 2 h. Gạn lấy lớp nước, dùng thìa thủy tinh ép lấy nước còn lại và tập trung nước thu được, trộn đều. Để riêng 10 ml nước thu được để thử chất hoạt động bề mặt, lọc phần nước còn lại. Cho 0,1 ml dung dịch *phenolphthalein (TT)* vào 25 ml dịch lọc và 0,05 ml dung dịch *methyl da cam (TT)* vào 25 ml dịch lọc khác. Cả hai dung dịch không được có màu hồng.

Chất hoạt động bề mặt

Cho 10 ml nước để riêng ở phép thử giới hạn acid - kiềm vào một ống đong chia độ, nút mài có dung tích 25 ml, đường kính ngoài 18 mm đến 22 mm, đã được tráng trước bằng *acid sulfuric (TT)* và bằng nước. Lắc mạnh 30 lần trong 10 s, để yên 1 min và lắc lại 30 lần nữa. Sau 5 min, chiều cao của cột bọt phía trên bề mặt lớp nước không được quá 2 mm.

Tốc độ chìm

Chuẩn bị một rô thử nghiệm làm từ sợi đồng có đường kính 0,44 mm, khoảng cách giữa các sợi đồng là 20 mm. Rô hình trụ có đường kính 50,0 mm và sâu 80,0 mm, có khối lượng khoảng 3,0 g. Đặt 5 g bông vào rô và giữ rô cách mặt nước 12 mm. Nước được duy trì ở 24 °C đến 26 °C và có chiều sâu 200 mm. Thả rô nhẹ nhàng xuống nước. Thời gian để rô chìm xuống hoàn toàn không được quá 8 s.

Khả năng hút nước

Đề rô đã chìm trong phép thử Tốc độ chìm khoảng 3 min. Nhấc nhẹ nhàng rô lên khỏi mặt nước, đặt rô ở vị trí thẳng đứng trên rây có số rây thích hợp (1400 đến 2000) và để cho nước chảy 1 min. Sau đó đặt rô vào cốc và cân. Khối lượng nước đã hút không ít hơn 100,0 g.

Các sợi khác

Nhúng 1,0 g bông vào dung dịch *iod 0,5 M* trong 1/2 min và rửa kỹ bằng nước. Không được tìm thấy sợi nào bị nhuộm màu.

Phát quang

Quan sát lớp bông dày khoảng 5 mm dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, chỉ được phát quang màu tím nâu nhạt và

có một vài tiểu phân màu vàng. Chỉ được phép có một vài sợi đơn lẻ phát quang màu xanh lam đậm.

Chất màu chiết được

Thấm ướt 10,0 g bông bằng *ethanol 96 % (TT)*, để ngâm trong 4 h. Chuyển vào bình chiết ngâm nhỏ giọt, mở khóa vòi rút dịch chiết, thêm *ethanol 96 % (TT)* đến khi vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khóa và thêm *ethanol 96 % (TT)* đến khi ngập mặt bông. Để ngâm 24 h. Sau đó rút từ từ dịch chiết đến khi được khoảng 38 ml, ép lớp bông. Trộn dịch ép thu được với dịch chiết và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 50 ml. Dung dịch thu được có màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) không được đậm hơn màu mẫu V_5 , VL_6 hay màu của dung dịch được chuẩn bị như sau: Lấy 3,0 ml dung dịch gốc màu xanh, thêm 7,0 ml dung dịch *acid hydrocloric 1 % (TT)*. Pha loãng 0,5 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng dung dịch *acid hydrocloric 1 % (TT)*.

Chất tan trong ether

Không được quá 0,5 %.

Chiết 5,0 g bông với ether bằng thiết bị Soxhlet trong 4 h với tốc độ ít nhất 4 lần chiết trong 1 h. Bốc hơi dịch chiết ether đến cạn và sấy cần đến khối lượng không đổi ở 105 °C.

Chất tan trong nước

Không được quá 0,5 %.

Đun sôi 5,0 g bông với 500 ml nước trong 30 min, khuấy thường xuyên và bù lượng nước mất đi do bay hơi. Gạn lấy lớp nước vào cốc, dùng thìa thủy tinh ép lấy nước còn lại, tập trung vào cốc và lọc nóng. Bốc hơi 400 ml dịch lọc đến cạn và sấy cần đến khối lượng không đổi ở 105 °C.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(5,000 g, 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,40 % (Phụ lục 9.9).

Cân 5,00 g chế phẩm vào một chén nung đã được nung nóng, để nguội và cân. Đun nóng chén thận trọng trên ngọn lửa, sau đó nung từ từ âm i ở 600 °C. Để nguội, thêm vài giọt dung dịch *acid sulfuric loãng (TT)*, sau đó lại đun nóng và nung đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, thêm vài giọt dung dịch *amon carbonat 20 % (TT)*. Bốc hơi sau đó nung chén thận trọng, để nguội và cân. Tiếp tục nung, để nguội, cân đến khối lượng không đổi, mỗi lần nung trong thời gian 5 min.

Bảo quản

Để nơi khô ráo, tránh bụi.

BÔNG HÚT NƯỚC TIỆT KHUẨN

Lanugo gossypii absorbens sterilis

Bông hút nước tiết khuẩn phải đạt tất cả các yêu cầu trong chuyên luận “Bông hút nước”. Đôi khi có màu hơi vàng do được tiết khuẩn bằng nhiệt.

Thử vô khuẩn

Bông hút nước tiết khuẩn phải đáp ứng yêu cầu của phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

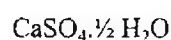
Bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín tránh nhiễm khuẩn, để nơi khô.

BỘT BÓ

Calci sulfat ustus

Calci sulfat khô



P.t.l: 145,1

Calci sulfat khô được điều chế bằng cách đun nóng bột thạch cao $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ở nhiệt độ khoảng 150 °C. Chú ý kiểm soát quá trình đun để chuyển gần hết sang dạng hemihydrat, $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ và tạo ra rất ít calci sulfat khan. Chế phẩm có thể chứa một lượng thích hợp các chất làm tăng hoặc giảm tốc độ ngưng kết.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, không mùi hoặc gần như không mùi, dễ hút ẩm. Khó tan trong nước, dễ tan hơn trong các dung dịch acid vô cơ loãng, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của calci và của sulfat (Phụ lục 8.1).

Đặc tính ngưng kết

Lấy 20 g chế phẩm trộn với 10 ml nước ở 15 °C đến 20 °C trong một cái khuôn hình trụ có đường kính khoảng 2,4 cm. Để yên 4 min đến 11 min. Bột sẽ đông cứng lại, sau đó để yên trong 3 h, bột phải có độ cứng đủ để chịu được lực khi ấn các ngón tay vào mép mà vẫn duy trì được độ sắc cạnh ở đường viền phía ngoài và không bị vỡ vụn.

Mất khối lượng do nung

Từ 4,5 % đến 8,0 %.

(1,00 g, nung đỏ (khoảng 600 °C) đến khối lượng không đổi).

Bảo quản

Trong bao bì kín.

BỘT TALC

Talcum

Bột talc là magnesi silicat hydrat tự nhiên đã được lựa chọn và làm thành bột mịn. Bột talc tinh khiết có công thức phân tử là $[\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2]$; P.t.l: 379,3]. Có thể chứa một lượng khác nhau các chất khoáng, trong đó nhiều nhất là các clorit (nhôm hydrat và magnesi silicat), magnesit (magnesi carbonat), calcit (calci carbonat) và dolomit (calci và magnesi carbonat).

Sản xuất

Bột talc được dẫn xuất từ các trầm tích (deposits) có chứa amiăng không được dùng trong dược dụng. Nhà sản xuất có trách nhiệm chứng minh sản phẩm không có amiăng bằng phép thử xác định amphibol và serpentín. Sự có mặt của amphibol và serpentín được phát hiện bằng phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại hoặc nhiễu xạ tia X (phép thử A hoặc B). Nếu thấy các chất trên, kiểm tra tiêu chuẩn hình thái học đặc trưng của amiăng bằng phương pháp soi kính hiển vi quang học thích hợp để xác định là tremolit hay là chrysolit.

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Trong khoảng 740 cm^{-1} đến 760 cm^{-1} , dùng thang đo mở rộng, chế phẩm có thể có tremolit hoặc clorit nếu thấy bất cứ dải hấp thụ nào ở $758 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Chế phẩm có tremolit nếu dải hấp thụ không thay đổi sau khi nung chế phẩm ở 850 °C trong ít nhất 30 min. Trong khoảng 600 cm^{-1} đến 650 cm^{-1} , dùng thang đo mở rộng, chế phẩm có thể có serpentín, nếu xuất hiện bất cứ dải hấp thụ hoặc vai nào.

B. Tiến hành phương pháp nhiễu xạ tia X theo các điều kiện sau:

Tia bức xạ 40 kV đơn sắc Cu K α , 24 mA đến 30 mA.

Khe tới: 1°

Khe phát hiện: 0,2°

Tốc độ máy đo góc: 1/10° 20/min.

Vùng quét: 10° đến 13°20' và 24° tới 26°20'.

Mẫu không định hướng.

Đặt mẫu thử vào trong giá đỡ mẫu; đóng lại và làm trơn bề mặt bằng phiến kính hiển vi thủy tinh đã được làm bóng.

Ghi phổ nhiễu xạ.

Mẫu thử chứa amphibol khi có pic nhiễu xạ ở $10,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, và chứa serpentín khi có pic nhiễu xạ ở $24,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$ và ở $12,1 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

Nếu một trong 2 phương pháp trên phát hiện thấy amphibol và/hoặc serpentín, thì tiến hành soi kính hiển vi để xác định tính chất của amiăng.

Khi soi kính hiển vi, amiăng được tìm thấy nếu có các tiêu chí sau:

Tỷ lệ giữa chiều dài và chiều rộng từ 20:1 đến 100:1, hoặc cao hơn với các sợi dài hơn 5 μm ;

Có khả năng phân tách thành các sợi mảnh rất mỏng;

và nếu có 2 hoặc nhiều hơn trong 4 tiêu chí sau:

Các sợi song song xếp thành từng bó.

Các bó sợi bị xoắn ở phía cuối.

Các sợi ở dạng hình kim mảnh.

Khối bột lại của các sợi riêng lẻ và/hoặc các sợi có dạng đường cong.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, nhẹ, đồng nhất, trơn tay (không ăn tay). Thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và trong các dung dịch acid loãng hay hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B. C.

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2), phổ cho dải hấp thụ ở $3677 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1018 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ và $669 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

B. Đun nóng chảy hỗn hợp 0,2 g *natri carbonat khan* (TT) và 2,0 g *kali carbonat* (TT) trong chén platin. Thêm vào hỗn hợp nóng chảy 0,1 g chế phẩm và đun nóng cho đến khi hỗn hợp nóng chảy hoàn toàn. Để nguội và chuyển khối đã nóng chảy vào đĩa bốc hơi bằng 50 ml nước nóng. Thêm *acid hydrochloric* (TT) cho đến khi hết sủi bọt. Thêm 10 ml *acid hydrochloric* (TT) và bốc hơi trên cách thủy tới khô. Để nguội. Thêm 20 ml nước, đun tới sôi và lọc (cần được dùng cho phản ứng định tính C). Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 1 ml *amoniac* (TT) và 1 ml *dung dịch amoni clorid 10,7 %*, lọc. Thêm 1 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 9 %* vào dịch lọc, tủa kết tinh trắng được tạo thành.

C. Cần thu được trong phép thử định tính B cho phản ứng của silicat (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Đun sôi 2,5 g chế phẩm với 50 ml nước không có carbon dioxyl (TT) dưới ống sinh hàn ngược. Lọc chân không. Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol* (TT₁) vào 10 ml dịch lọc, màu của dung dịch phải chuyển sang xanh lục khi thêm không quá 0,4 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N* (CĐ). Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT₁) vào 10 ml dịch lọc. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N* (CĐ) cần dùng để màu của dung dịch chuyển sang hồng không quá 0,3 ml.

Chất tan trong nước

Không được quá 0,2 %.

Lấy 10,0 g chế phẩm, thêm 50 ml nước không có carbon dioxyl (TT), đun tới sôi và duy trì sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 30 min. Để nguội, lọc qua một giấy lọc có tốc độ lọc trung bình và pha loãng dịch lọc thành 50,0 ml bằng nước không có carbon dioxyl (TT). Bốc hơi 25,0 ml dịch lọc tới khô và sấy ở 105°C trong 1 h. Khối lượng cần thu được không quá 10 mg.

Nhôm

Không được quá 2,0 %.

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

Dung dịch S₂: Các perclorat trộn với các kim loại nặng dễ gây nổ. Phải tiến hành thao tác cẩn thận khi chuẩn bị dung dịch này. Cân 0,5 g chế phẩm vào một đĩa làm bằng polytetrafluoroethylen có dung tích 100 ml, thêm 5 ml *acid hydrochloric* (TT), 5 ml *acid nitric không có chì* và 5 ml *acid percloric* (TT). Khuấy nhẹ, sau đó thêm 35 ml *acid hydrofluoric* (TT) và bốc hơi từ từ tới khô. Thêm 5 ml *acid hydrochloric* (TT) vào cần, đặt đĩa bằng mặt kính đồng hồ, đun tới sôi và để nguội. Rửa mặt kính đồng hồ và đĩa bằng nước. Chuyển dịch thu được vào bình định mức 50 ml, rửa đĩa bằng nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch S₂, thêm 10 ml *dung dịch cesi clorid 2,534 %*, 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT) và 10 ml *dung dịch cesi clorid 2,534 %*, thêm lần lượt vào mỗi bình 5,0 ml, 10,0 ml, 15,0 ml và 20,0 ml *dung dịch nhôm mẫu 100 phần triệu Al* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 309,3 nm, dùng đèn cathod rỗng nhôm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa nitro oxyd - acetylen.

Calci

Không được quá 0,9 %.

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

Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch S₂, thêm 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT), 10 ml *dung dịch lanthan clorid* (TT), và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT) và 10 ml *dung dịch lanthan clorid* (TT), cho lần lượt vào mỗi bình 1,0 ml, 2,0 ml, 3,0 ml và 4,0 ml *dung dịch calci mẫu 100 phần triệu Ca* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 422,7 nm, dùng đèn cathod rỗng calci làm nguồn bức xạ và ngọn lửa nitro oxyd - acetylen.

Sắt

Không được quá 0,25 %.

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

Dung dịch S₁: Cân 10,0 g chế phẩm vào bình nón, vừa lắc vừa thêm từ từ 50 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M* (TT). Lắp ống sinh hàn ngược và đun nóng trên cách thủy trong 30 min. Để nguội, chuyển hỗn hợp thu được sang cốc có mỏ và để lắng các chất không hòa tan. Lọc lớp dịch phía trên qua một giấy lọc có tốc độ lọc trung bình vào một bình định mức dung tích 100 ml, giữ lại trong cốc các chất không tan nhiều nhất có thể. Rửa cần còn lại và cốc 3 lần, mỗi lần với 10 ml nước nóng. Rửa giấy lọc bằng 15 ml nước nóng, để nguội dịch lọc và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Lấy 2,5 ml dung dịch S₁, thêm 50,0 ml

dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 50,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,5 M, cho lần lượt vào mỗi bình 2,0 ml, 2,5 ml, 3,0 ml và 4,0 ml dung dịch sắt mẫu 250 phần triệu Fe (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng đèn deuterium để hiệu chỉnh.

Chỉ

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 S₁.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 50,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT), cho lần lượt vào mỗi bình 5,0 ml, 7,5 ml, 10,0 ml và 12,5 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 217,0 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Magnesi

17,0 % đến 19,5 %.

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

Dung dịch thử: Pha loãng 0,5 ml dung dịch S₂ thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 4,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml acid hydrochloric (TT) và 10 ml dung dịch lanthan clorid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml acid hydrochloric (TT) và 10 ml dung dịch lanthan clorid (TT), thêm lần lượt vào mỗi bình 2,5 ml, 3,0 ml, 4,0 ml và 5,0 ml dung dịch magnesi mẫu 10 phần triệu Mg (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 285,2 nm, dùng đèn cathod rỗng magnesi làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do nung

Không được quá 7,0 %.

(1,00 g, 1050 °C đến 1100 °C đến khối lượng không đổi).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Nếu chế phẩm dùng tại chỗ, tổng số vi sinh vật hiếu khí (Phụ lục 13.6) không được quá 10² CFU/g chế phẩm.

Nếu chế phẩm dùng đường uống, tổng số vi sinh vật hiếu khí (Phụ lục 13.6) không được quá 10³ CFU/g chế phẩm và tổng số nấm không được quá 10² CFU/g chế phẩm.

Nhãn

Nhãn ghi rõ dùng đường uống hay dùng tại chỗ.

Bảo quản

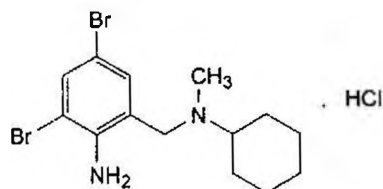
Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Tá dược.

BROMHEXIN HYDROCLORID

Bromhexini hydrochloridum



C₁₄H₂₁Br₂ClN₂

Pt.I: 412,6

Bromhexin hydroclorid là N-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-N-methylcyclohexanamin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₁₄H₂₁Br₂ClN₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình, rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol và dicloromethan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

Nếu phổ đo ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong methanol (TT), bốc hơi đến khô và dùng cần để ghi phổ mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (17 : 17 : 66).

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 bromhexin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi chạy được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Một vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 50 ml nước. Thêm 2 ml dicloromethan (TT) và 5 ml dung dịch cloramin T 2 % (TT) rồi lắc. Ở lớp dưới, xuất hiện màu vàng hơi nâu.

D. Hòa tan khoảng 1 mg chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*. *Dung dịch* thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

E. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol (TT)*, thêm 1 ml *nước*. *Dung dịch* thu được cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 0,5 ml *acid phosphoric (TT)* với 950 ml *nước*; điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *triethylamin (TT)* (khoảng 1,5 ml); pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Trộn 20 thể tích của *dung dịch* này với 80 thể tích *acetonitril (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất chuẩn C của bromhexin hydroclorid trong *methanol (TT)*, thêm 1,0 ml *dung dịch* thử rồi pha loãng thành 10,0 ml với *methanol (TT)*.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với bromhexin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,4 và tạp chất D khoảng 0,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (1), độ phân giải giữa các pic của tạp chất C và bromhexin ít nhất là 12,0.

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

Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài pic chính cũng không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (2) (0,2 %); tối đa chỉ có một pic có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (2) (0,1 %). Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (2) (0,3 %); bỏ qua các pic có diện tích bằng và nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-amino-3,5-dibromophenyl)methanol.

Tạp chất B: 2-amino-3,5-dibromobenzaldehyd.

Tạp chất C: *N*-(2-aminobenzyl)-*N*-methylcyclo-hexanamin.

Tạp chất D: *N*-(2-amino-5-bromobenzyl)-*N*-methyl-cyclohexanamin.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 70 ml *ethanol 96% (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*. Tiến hành chuẩn độ bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Tính thể tích của *dung dịch* chuẩn độ tiêu thụ giữa 2 điểm uốn của đường cong chuẩn độ.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 41,26 mg $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Long đờm.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN BROMHEXIN HYDROCLORID

Tabellae Bromhexini hydrochloridi

Là viên nén chứa bromhexin 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 bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thử trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 249 nm và 310 nm.

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 chính trên sắc ký đồ của *dung dịch* chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 20 ml, thêm 15 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan bromhexin hydroclorid. Pha loãng bằng *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 1,0 ml *dung dịch* thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của máy sao cho chiều cao của pic chính tương ứng với 20 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic bromhexin hydroclorid. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nghiền 1 viên trong cối với *ethanol* 96 % (TT), dùng cùng dung môi chuyển vào bình định mức 50 ml, làm ấm trên cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc, để nguội, pha loãng với *ethanol* 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu, pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 249 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *ethanol* 96 % (TT).

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, trong viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 270 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 μ l.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 16 mg bromhexin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml *ethanol* (TT), lắc để hòa tan, pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ của bromhexin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12,5 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm để bromhexin hydroclorid hòa tan hết. Pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng bromhexin hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ bromhexin hydroclorid khoảng 0,5 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 $^{\circ}$ C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic bromhexin hydroclorid và pic tạp liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bromhexin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ của bromhexin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

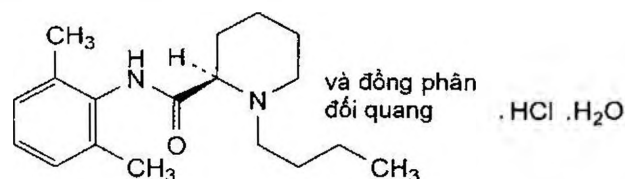
Long đờm, tiêu chất nhầy.

Hàm lượng thường dùng

8 mg.

BUPIVACAIN HYDROCLORID

Bupivacaini hydrochloridum



$C_{18}H_{28}N_2O.HCl.H_2O$

P.t.l.: 342,9

Bupivacain hydroclorid là (2*RS*)-1-butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, 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, dễ tan trong ethanol 96 %.
Điểm chảy: Khoảng 254 °C, kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - methanol (0,1 : 100).

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó phun lên bản mỏng thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 15 ml ether (TT). Tập trung dịch chiết ether, làm khan bằng natri sulfat khan (TT) và lọc. Bốc hơi dịch chiết ether đến cạn, kết tinh lại cần thu được bằng ethanol 90 % (TT) và sấy khô dưới áp suất giảm. Tinh thể thu được nóng chảy ở 105 °C đến 108 °C (Phụ lục 6.7).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch thu được có pH không nhỏ hơn 4,7. Thêm tiếp 0,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CĐ), dung dịch thu được có pH không lớn hơn 4,7.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 25 mg methyl behenat (TT) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml nước, thêm 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)

và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg chế phẩm, 10 mg tạp chất B chuẩn của bupivacain và 10 mg tạp chất E chuẩn của bupivacain trong 2,5 ml nước. Thêm 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới và pha loãng thành 20 ml bằng dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

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

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tinh poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan (lớp phim dày 0,25 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí, lưu lượng dòng 2,5 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 12.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0	180
Cột	0 - 10	180 → 230
	10 - 15	230
Buồng tiêm		250
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký trong điều kiện như trên, thời gian lưu tương đối của các chất so với bupivacain (thời gian lưu khoảng 10 min) như sau: Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 1,1; chất chuẩn nội khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của bupivacain và pic của tạp chất E ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất B: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), tính tỷ số (R_1) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với tạp chất B với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn R_1 (0,5 %).

Các tạp chất khác: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), tính tỷ số (R_2) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính, pic tương ứng với tạp chất B và pic tương ứng với chất chuẩn nội, với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn R_2 (0,1 %).

Tổng các tạp chất: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tính tỷ số (R_3) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính và pic tương ứng với chất chuẩn nội, với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn R_3 (1,0 %). Bỏ qua tất cả các tỷ số có giá trị nhỏ hơn 0,01 lần R_3 (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-carboxamid.

Tạp chất B: (2*RS*)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid.

Tạp chất C: 1-(2,6-dimethylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-2*H*-azepin-2-on.

Tạp chất D: (2*RS*)-2,6-dicloro-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

Tạp chất E: 6-(butylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

Tạp chất F: 2,6-dimethylanilin.

2,6-Dimethylanilin

Không được quá 0,01 %.

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml dung dịch dimethylaminobenzaldehyd 1,0 % trong *methanol* vừa mới pha và 2 ml acid acetic băng (TT) vào 2 ml dung dịch thu được ở trên và để yên trong 10 min. Nếu dung dịch có màu vàng thì không được đậm màu hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện như dung dịch mẫu thử, dùng 2 ml dung dịch 2,6-dimethylanilin 0,0005 % trong *methanol* thay cho dung dịch chế phẩm.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - *methanol* (15 : 85) 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.

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

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,5 % đến 6,0 % (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 một hỗn hợp gồm 20 ml nước và 25 ml ethanol 96 % (TT). Thêm 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CD). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch chuẩn độ thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD) tương đương với 32,49 mg $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot HCl$.

Bảo quản

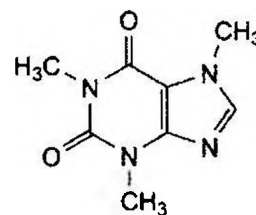
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CAFEIN**Caffeinum**

$C_8H_{10}N_4O_2$

P.t.l: 194,2

Cafein là 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_8H_{10}N_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, mịn, hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Dễ thăng hoa. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi. Khó tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

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

B. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 239 °C (Phụ lục 6.7).

C. Cho 0,05 ml dung dịch iod - iodid (TT) vào 2 ml dung dịch bão hòa chế phẩm. Dung dịch vẫn trong. Thêm 0,1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT). Có tủa nâu xuất hiện, tủa này tan khi trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

D. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng 0,25 ml hỗn hợp của 0,5 ml acetylaceton (TT) và 5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) trong một ống thủy tinh có nút mài. Đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 0,5 ml dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT₂). Tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 10 ml nước, màu xanh lam đậm xuất hiện.

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

F. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.