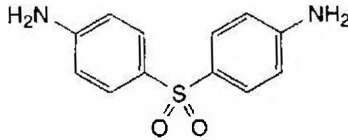


Loại thuốcThuốc kháng histamin H₁.**Hàm lượng thường dùng**

4 mg.

DAPSON**Dapsonum**C₁₂H₁₂N₂O₂S

P.t.l: 248,3

Dapson là 4,4'-sulphonyldianilin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₂H₁₂N₂O₂S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng hơi vàng, không mùi. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, dễ tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm của dung dịch này có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 260 nm và 295 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 260 nm từ 700 đến 760 và ở bước sóng 295 nm từ 1150 đến 1250.

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

C. Điểm chảy: 175 °C đến 181 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - methanol - ethyl acetat - heptan* (1 : 6 : 20 : 20).

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

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg dapson chuẩn trong *methanol* (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 10 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl dung dịch thử (2), 1 µl dung dịch đối chiếu (1), 10 µl dung dịch

thử (1), 10 µl dung dịch đối chiếu (2), 10 µl dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun lần lượt dung dịch natri nitrit 0,5 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M và trên bản sắc ký đang ướt, phun tiếp dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,1 %. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào, trừ vết chính, trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không quá 2 vết như vậy đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), thêm 3,0 g kali bromid (TT), làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ) tương đương với 12,42 mg C₁₂H₁₂N₂O₂S.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị phong.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN DAPSON**Tabellae Dapsoni**

Là viên nén chứa dapson.

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 dapson, C₁₂H₁₂N₂O₂S, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg dapson với 50 ml *methanol* (TT) và lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 200 ml với *methanol* (TT), lắc đều. Phổ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được, trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có các hấp thụ cực đại ở khoảng 261 nm và 296 nm.

B. Trong mục Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải tương đương về vị

trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu gió quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrochloric 0,25 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch dapson chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy một thể tích chính xác dịch lọc chứa khoảng 0,1 mg dapson vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, đã hòa tan trong mỗi viên, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ của dapson chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Hệ dung môi khai triển: n-Heptan - ethyl acetat - methanol - amoniac 13,5 M (20 : 20 : 6 : 1).

Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột viên tương ứng với 100 mg dapson, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 10 min, lọc.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 10,0 ml với methanol (TT), lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 5,0 ml với methanol (TT), lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch dapson chuẩn 0,1 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2), 1 µl dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun dung dịch 4-dimethylaminocinnamaldehyd 0,1 % trong dung dịch acid hydrochloric 1 % (tt/tt) trong ethanol 96 % và kiểm tra dưới ánh sáng ban ngày.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu

được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %) và có không quá hai vết phụ đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Định lượng

Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g dapson, thêm 30 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), lắc kỹ để hòa tan, thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm với dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ), lắc liên tục trong quá trình định lượng. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện (Phụ lục 10.1 hoặc 10.2).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ) tương ứng với 12,42 mg $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị bệnh phong.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg.

DẦU PARAFIN

Paraffinum liquidum

Là một hỗn hợp các hydrocarbon lỏng bão hòa lấy từ dầu mỏ, đã được tinh chế.

Tính chất

Chất lỏng trong nhớt, trong suốt, không màu, không phát quang dưới ánh sáng ban ngày.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, hòa trộn được với các hydrocarbon.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm 1: A, C.

Nhóm 2: B, C.

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

B. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), đun sôi cẩn thận trong 30 s, vừa đun vừa lắc đều. Để nguội ở nhiệt độ phòng và để 2 lớp tách hoàn toàn. Thêm vào lớp nước 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT), dung dịch có màu đỏ.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Độ nhớt.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước sôi vào 10 ml chế phẩm và lắc mạnh trong 1 min. Gạn lấy lớp nước và lọc. Thêm vào 10 ml dịch lọc 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT), dung dịch không màu. Màu của chỉ thị phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CP).

Tỷ trọng tương đối

Từ 0,827 đến 0,890 (Phụ lục 6.5).

Độ nhớt

Từ 110 mPa·s đến 230 mPa·s (Phụ lục 6.3).

Hydrocarbon thơm đa vòng

Sử dụng các thuốc thử dùng cho quang phổ từ ngoại.

Lấy 25,0 ml chế phẩm vào bình gạn dung tích 125 ml (không bôi trơn cổ và nút mài). Thêm 25 ml hexan (TT) đã được lắc trước 2 lần với dimethyl sulfoxid (TT), theo tỷ lệ dimethyl sulfoxid - hexan (1 : 5). Trộn đều và thêm 5,0 ml dimethyl sulfoxid (TT). Lắc mạnh trong 1 min và để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp. Gạn lớp dưới sang một bình gạn khác, thêm 2 ml hexan (TT) và lắc mạnh hỗn hợp. Để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp trong. Tách lớp dưới và đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm, mẫu trắng được chuẩn bị bằng cách lắc mạnh 5,0 ml dimethyl sulfoxid (TT) với 25 ml hexan (TT) trong 1 min, lấy lớp trong ở dưới. Dung dịch đối chiếu là dung dịch naphthalen (TT) nồng độ 7 mg/l trong trimethylpentan (TT). Đo độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu ở bước sóng 275 nm, dùng trimethylpentan (TT) là mẫu trắng. Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm không được có giá trị nào lớn hơn 1/3 giá trị độ hấp thụ đo được của dung dịch đối chiếu ở bước sóng 275 nm.

Chất dễ carbon hóa

Lấy một ống nghiệm nút mài dài 125 mm, đường kính trong 18 mm, chia vạch 5 ml và 10 ml. Tráng rửa lần lượt bằng nước nóng (không dưới 60 °C), aceton (TT), heptan (TT) và cuối cùng bằng aceton (TT). Sấy khô ở 100 °C đến 110 °C, để nguội trong bình hút ẩm. Lấy 5 ml chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 5 ml acid sulfuric không có nitrogen (TT), đóng nút mài và lắc mạnh đến mức có thể trong 5 s theo chiều dọc của ống. Nới lỏng nút và ngay lập tức đun cách thủy trong 10 min, tránh để ống tiếp xúc với đáy và thành của nồi cách thủy. Cứ sau 2 min, 4 min, 6 min, 8 min lại lấy ống ra và lắc mạnh đến mức có thể trong 5 s theo chiều dọc của ống. Sau 10 min, lấy ống ra và để yên 10 min. Ly tâm với tốc độ 2000 r/min trong 5 min. Lớp dưới có màu không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu là hỗn hợp gồm 0,5 ml dung dịch gốc màu xanh, 1,5 ml dung dịch gốc màu đỏ, 3,0 ml dung dịch gốc màu vàng và 2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (Phụ lục 9.3).

Parafin rắn

Làm khô một lượng thích hợp chế phẩm ở 100 °C trong 2 h và để nguội trong bình hút ẩm có chứa acid sulfuric (TT). Chuyển chế phẩm sang một ống thủy tinh có đường kính trong khoảng 25 mm, đẩy nút ống lại và nhúng ống vào nước đá. Sau 4 h, chất lỏng trong ống phải tương đối trong khi nhìn trên nền một vạch đen có chiều rộng 0,5 mm, dễ dàng quan sát trên nền trắng đặt ở đằng sau và theo phương thẳng góc với ống nghiệm.

Bảo quản

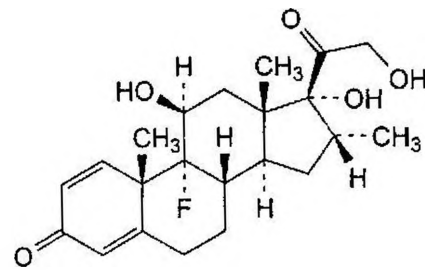
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Nhuận tràng.

Chế phẩm

Nhũ dịch uống.

DEXAMETHASON**Dexamethasonum**

$C_{22}H_{29}FO_5$

P.t.l: 392,5

Dexamethason là 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -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 đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol khan, khó 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 dexamethason 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 thu được cho vào ống nghiệm 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 (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,4.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

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

Hỗn hợp dung môi: Methanol - methylen clorid (1 : 9).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg dexamethason chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg betamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng **dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)**. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết. 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 khi quan sát dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm và kích thước với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết, tuy vậy 2 vết này có thể không tách rời nhau hoàn toàn.

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

E. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg **magnesi oxyd nặng (TT)** và nung trong chén nung đến khi thu được cặn gần như trắng hoàn toàn (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước, 0,05 ml **dung dịch phenolphthalein (TT₁)** và khoảng 1 ml **dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)** để làm mất màu dung dịch, lọc. Thêm 1 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 và để yên 5 min, so sánh màu của dung dịch thu được với màu của một mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ +86° đến +92°, 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 để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 250 ml **acetonitril (TT)** với 700 ml nước và để cho cân bằng, thêm nước vừa đủ 1000 ml và trộn đều.

Pha động B: **Acetonitril (TT)**.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 1,5 ml **acetonitril (TT)** và 5 ml pha động A, siêu âm cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn, pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg dexamethason chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B, F, G) trong 0,5 ml **acetonitril (TT)**, thêm 1 ml

pha động A và siêu âm cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn và pha loãng thành 2,0 ml bằng pha động A.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	100	0
15 - 40	100 → 0	0 → 100

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

Thời gian lưu tương đối so với dexamethason (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất B khoảng 0,94; tạp chất F khoảng 1,5; tạp chất G khoảng 1,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 2,0; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và dexamethason.

Giới hạn:

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

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

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

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

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 14-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

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

Tạp chất C: 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregn-4-en-3,20-dion.

Tạp chất D: 17,21-dihydroxy-16α-methyl-9β,11β-epoxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất E: 17,21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

Tạp chất F: 9-fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

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

Tạp chất H: 17-hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 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 trên thành 100,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng C₂₂H₂₉FO₅ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của dexamethason ở bước sóng 238,5 nm là 394.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Viên nén, hỗn dịch nhỏ mắt.

VIÊN NÉN DEXAMETHASON

Tabellae Dexamethasoni

Là viên nén chứa dexamethason.

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

Hàm lượng của dexamethason, C₂₂H₂₉FO₅, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 20 mg dexamethason với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT), thêm 50 ml *dicloromethan* (TT) và lắc siêu âm trong 20 min, lọc và bay hơi dịch lọc. Sấy cân ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexamethason.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Dung dịch acetonitril* 15 % (tt/tt).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg dexamethason, thêm 10 ml *acetonitril* (TT)

và lắc siêu âm, lọc qua màng lọc 0,45 μ m. Pha loãng 4 ml dịch lọc thành 10 ml bằng *nước*.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu phân giải: Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn và 2 mg methylprednisolon chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0	100	0	Đẳng dòng
15	100 \rightarrow 0	0 \rightarrow 100	Bắt đầu gradient tuyến tính
40	0	100	Kết thúc chương trình, quay trở lại 100 % pha động A
41	100	0	Cân bằng với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu lần chạy sắc ký tiếp theo

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của methylprednisolon khoảng 13 min, của dexamethason khoảng 16 min, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic ít nhất bằng 2,8. Có thể điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động A nếu cần.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %), tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %). Bỏ qua các pic của pha động A và các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Độ đồng đều hàm lượng

Phải đáp ứng yêu cầu Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Nghiền một viên, hòa tan trong một lượng vừa đủ *methanol* 50 % (tt/tt) để được dung dịch có chứa 0,0025 % dexamethason, lắc trong 10 min và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch dexamethason chuẩn 0,0025 % trong *methanol* 50 % (tt/tt).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - nước (47 : 53).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch dexamethason chuẩn 0,0125 % trong *methanol* 50 % (tt/tt).

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 2,5 mg dexamethason. Thêm chính xác 20 ml *methanol* 50 % (tt/tt), lắc 20 min và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

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 với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng dexamethason, C₂₂H₂₉FO₅, có trong viên dựa vào diện tích các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₂₂H₂₉FO₅ trong dexamethason chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong lọ nút kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát.

Loại thuốc

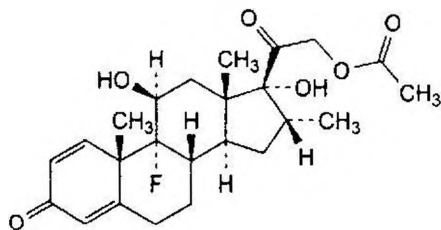
Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg.

DEXAMETHASON ACETAT

Dexamethasoni acetat



C₂₄H₃₁FO₆

P.t.l: 434,5

Dexamethason acetat là 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C₂₄H₃₁FO₆, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, khó 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, F.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dexamethason acetat chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methylen clorid* (TT), bay hơi đến khô, đo phổ mới của 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 thu được cho vào ống nghiệm 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 (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,35.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp gồm 1,2 thể tích nước và 8 thể tích *methanol* (TT) và hỗn hợp gồm 15 thể tích ether (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT).

Hỗn hợp dung môi: *Methanol* - *methylen clorid* (1 : 9).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg dexamethason acetat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *cortison acetat* (TT) trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết. 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 dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, và kích thước với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt rõ.

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ nhạt

xuất hiện. Cho 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 thu được cặn gần như trắng hoàn toàn (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước, 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và khoảng 1 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) để làm mất màu dung dịch, lọc. Thêm 1 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 và để yên 5 min, so sánh màu của dung dịch thu được với màu của một mẫu trắng được pha chế trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

F. Khoảng 10 mg chế phẩm cho phản ứng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ +94° đến +99°, 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 để đo.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Trộn đều 380 ml acetonitril (TT) với 550 ml nước và để cho cân bằng, thêm nước vừa đủ 1000 ml và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 4 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn (tạp chất A) và 2 mg betamethason acetat chuẩn (tạp chất D) trong 100,0 ml pha động, siêu âm khoảng 10 min (dung dịch A). Pha loãng 6,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan tạp chất E chuẩn của dexamethason acetat có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất D, sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với dexamethason acetat (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,2.

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

Giới hạn:

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

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

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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

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

Tạp chất B: 14-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

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

Tạp chất D: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-ylacetat (betamethason acetat).

Tạp chất E: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-4-en-21-yl acetat.

Tạp chất F: 17-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxo-9β,11β-epoxypregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất G: 9-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất H: 17-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; chân không; 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 trên với ethanol 96 % (TT) thành 100,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng C₂₄H₃₁FO₆ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của dexamethason acetat ở bước sóng 238,5 nm là 357.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

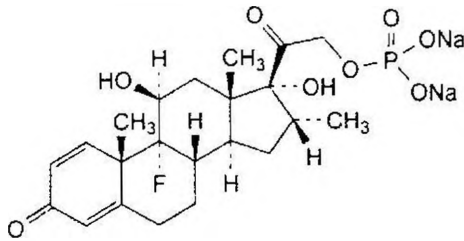
Glucocorticoid.

Chế phẩm

Hỗn dịch tiêm.

DEXAMETHASON NATRI PHOSPHAT

Dexamethasoni natrii phosphas



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$

Pt.1: 516,4

Dexamethason natri phosphat là 9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dinatri phosphat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, đa hình, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, G.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của dexamethason natri phosphat chuẩn. Nếu phô thu được của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn không giống nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một thể tích tối thiểu ethanol 96 % (TT), làm bay hơi đến khô trên cách thủy và ghi lại phô mới của cần thu được.

B. 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 thu được cho vào ống nghiệm thủy tinh tròn 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 (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,20.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (2 : 2 : 6).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon natri phosphat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được

3-4 chiều dài bản mỏng. 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 giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi 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 trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách rời nhau hoàn toàn.

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, một màu nâu vàng nhạt xuất hiện. Cho dung dịch trên vào 10 ml nước và trộn đều. Màu nhạt dần 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 thu được cần gần như trắng hoàn toàn (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml nước, 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và khoảng 1 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) để làm mất màu dung dịch, lọc. Thêm 1 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 và để yên 5 min, so sánh màu của dung dịch thu được với màu của một 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 vào 40 mg chế phẩm 2 ml acid sulfuric (TT) và đun nhẹ cho đến khi khói trắng bay lên, thêm từng giọt acid nitric (TT), tiếp tục đun nóng cho đến khi dung dịch gần như không màu, làm nguội. Thêm 2 ml nước, đun cho đến khi khói trắng bay lên một lần nữa, làm nguội, thêm 10 ml nước và trung tính hóa bằng dung dịch amoniac loãng (TT) dùng giấy quỳ đỏ (TT) làm chỉ thị. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của natri và phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

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

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 màu hơn màu mẫu N₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 7,5 đến 9,5 (Phụ lục 6.2).

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

Góc quay cực riêng

Từ +75° đến +83°, 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 để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 7,0 g amoni acetat (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động A: Trộn đều 300 ml dung dịch A và 350 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,8 bằng acid acetic (TT), sau đó thêm 350 ml methanol (TT).

Pha động B: Điều chỉnh 300 ml dung dịch A đến pH 4,0 bằng acid acetic (TT) sau đó thêm 700 ml methanol (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg betamethason natri phosphat chuẩn (tạp chất B) và 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, C, D, E, F và G) trong pha động A và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3,5	90	0
3,5 - 23,5	90 → 60	10 → 40
23,5 - 34,5	60 → 5	40 → 95
34,5 - 50	5	95

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dexamethason natri phosphat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A, C, D, E, F và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B. Thời gian lưu tương đối so với dexamethason natri phosphat (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,92; tạp chất B khoảng 0,95; tạp chất A khoảng 1,37; tạp chất G khoảng 1,41.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất

B và pic của dexamethason natri phosphat ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,75.

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

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

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

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 (3) (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 (3) (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 (3) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, là một hay nhiều đồng phân đối quang của (9-fluoro-11β,17a-dihydroxy-16-methyl-3,17-dioxo-D-homo-androsta-1,4-dien-17a-yl)methyl dihydrogen phosphat (không xác định được hóa học lập thể ở C-16 và C-17a), hoặc (9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,17a-dioxo-D-homo-androsta-1,4-dien-17-yl)methyl dihydrogen phosphat (không xác định được hóa học lập thể ở C-17).

Tạp chất G: Acid 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.

Tạp chất H: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl dihydrogen phosphat.

Phosphat vô cơ

Không được quá 1 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 100 ml nước. Thêm vào 10 ml dung dịch này 5 ml thuốc thử molybdovanadic (TT), trộn đều và để yên trong 5 min. Màu vàng của dung dịch không được đậm hơn màu vàng của mẫu đối chiếu được chuẩn bị đồng thời và theo cách tương tự với 10 ml dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO₄(TT).

Ethanol

Không được quá 3,0 % (kl/kl).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 1,0 ml propanol (TT) thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1,0 g ethanol (TT) thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được, thêm vào 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột (1 m × 3,2 mm) được nhồi ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer (150 μm đến 180 μm).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 30 ml/min.

Detector ion hòa ngọn lửa.

Duy trì nhiệt độ cột ở 150 °C, nhiệt độ của buồng tiêm 250 °C và nhiệt độ detector 280 °C.

Thể tích tiêm: 2 μl.

Ethanol và nước

Xác định hàm lượng nước (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tổng hàm lượng phần trăm của ethanol tìm thấy ở phép thử ethanol và hàm lượng phần trăm nước không được quá 13,0 % (kl/kl).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 520 ml nước với 2 ml acid phosphoric (TT) điều chỉnh nhiệt độ dung dịch đến 20 °C và chỉnh đến pH 2,6 bằng natri hydroxyd (TT). Trộn dung dịch thu được với 36 ml tetrahydrofuran (TT) và 364 ml methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm bằng pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn (tạp chất A) và 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong 2 ml tetrahydrofuran (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 30,0 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (7 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của dexamethason natri phosphat.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với dexamethason natri phosphat (thời gian lưu khoảng 8 min) của tạp chất A khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1), độ phân giải giữa pic của dexamethason natri phosphat và pic của tạp chất A ít nhất là 6,0.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC TIÊM DEXAMETHASON

Injectio Dexamethasoni

Là dung dịch vô khuẩn của dexamethason natri phosphat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.

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

Hàm lượng dexamethason phosphat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20).

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm, nếu cần, với methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ dexamethason phosphat 0,1 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dexamethason phosphat 0,1 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa dexamethason phosphat 0,1 % và prednisolon natri phosphat 0,1 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT) và sấy ở 120 °C trong 10 min.

Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.

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

pH

Từ 7,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Không được quá 31,3 EU/mg dexamethason phosphat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M trong hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước.

Dung dịch chuẩn (được pha chế ngay khi dùng): Dung dịch dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 80 µg/ml, tính theo dexamethason phosphat.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 8 mg dexamethason phosphat pha loãng thành 100 ml bằng pha động và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm), cột Lichrosorb RP 18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng dexamethason phosphat, C₂₂H₃₀FO₈P, trong 1 ml chế phẩm dựa vào các diện tích pic dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của dexamethason phosphat, C₂₂H₃₀FO₈P, trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Lấy 472,45/516,41 là hệ số chuyển đổi từ dexamethason natri phosphat sang dexamethason phosphat.

Bảo quản

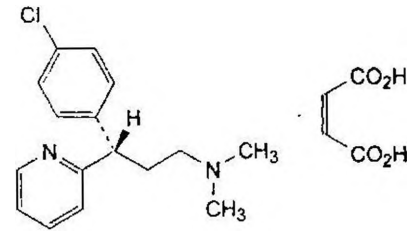
Đề nơi mát, trong điều kiện tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng

4 mg/2 ml và 4 mg/1 ml (tính theo dexamethason phosphat).

DEXCLORPHENIRAMIN MALEAT*Dexchlorpheniramin maleas*

C₁₆H₁₉ClN₂.C₄H₄O₄

P.t.l: 390,9

Dexchlorpheniramin maleat là (3S)-3-(4-clorophenyl)-N,N-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amin (Z)-butendioat, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % C₁₆H₁₉ClN₂.C₄H₄O₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methanol và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

B. Điểm chảy từ 110 °C đến 115 °C (Phụ lục 6.7).

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - acid formic khan - methanol - di-isopropyl ether (3 : 7 : 20 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 56 mg acid maleic (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 vết tách rõ ràng, vết phía trên có vị trí và kích thước tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

E. Cân 0,15 g chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT). Đốt khoảng 10 min, để nguội. Hòa tan cân trong 10 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml nước. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

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

pH

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 20 ml nước. pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +22° đến +23°, 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 khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 1,0 ml methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg brompheniramin maleat chuẩn trong 0,5 ml methylen clorid (TT) và thêm 0,5 ml dung dịch thử. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (2,3 m × 2 mm) được nhồi diatomit đã silan hóa dùng cho sắc ký khí (135 μm đến 175 μm) đã rửa acid-base và tẩm 3 % (kl/kl) hỗn hợp gồm 50 % poly-(dimethyl) siloxan và 50 % poly(diphenyl)-siloxan (TT).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT), lưu lượng 20 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột ở 205 °C, buồng tiêm và detector ở 250 °C.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu độ phân giải giữa pic dexchlorpheniramin và pic brompheniramin ít nhất là 1,5. Tiêm dung dịch thử, tiến hành sắc ký với thời gian ít nhất gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có pic nào, trừ pic chính, có diện tích lớn hơn 0,8 lần diện tích pic dexchlorpheniramin của dung dịch đối chiếu (0,4 %); tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic dexchlorpheniramin của dung dịch đối chiếu (1 %).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Diethylamin - isopropanol - hexan (3 : 20 : 980).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 3 ml nước, thêm vài giọt amoniac đậm đặc (TT) đến khi dung dịch có phản ứng kiềm, thêm 5 ml methylen clorid (TT), lắc, để cho tách lớp. Bóc hơi lớp methylen clorid ở dưới trên cách thủy đến khi thu được cặn dầu. Hòa tan cặn dầu trong isopropanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg dexchlorpheniramin maleat chuẩn trong 3 ml nước và tiếp tục tiến hành như dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg clorpheniramin maleat chuẩn trong 3 ml nước và tiếp tục tiến hành như dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50 ml bằng isopropanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi dẫn chất amylose của silica gel dùng cho sắc ký.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Với các điều kiện sắc ký trên, pic đồng phân (S) xuất hiện đầu tiên.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic đồng phân đối quang (R) và pic đồng phân đối quang (S) ít nhất là 1,5. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) phải là thời gian lưu của đồng phân đối quang (S).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với đồng phân đối quang (R) không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (2 %) và diện tích của bất kỳ pic nào, ngoài pic chính và pic đồng phân đối quang (R), không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 3.

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 65 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 25 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 19,54 mg C₁₆H₁₉ClN₂.C₄H₄O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

VIÊN NÉN DEXCLORPHENIRAMIN**Tabellae Dexchlorpheniramini**

Là viên nén chứa dexchlorpheniramin maleat.

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

Hàm lượng dexchlorpheniramin maleat,

$C_{16}H_{19}ClN_2$, $C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 1 M - methanol - ethyl acetat (20 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg dexchlorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cần trong 1 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dexchlorpheniramin maleat chuẩn 0,5 % trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Sau đó, phun dung dịch kali iodobismuthat (TT) lên bản sắc ký. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 150 mg dexchlorpheniramin maleat với 100 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) trong 10 min, lọc qua phễu lọc thủy tinh, chỉnh pH của dịch lọc đến pH 11 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT), chiết dung dịch này 6 lần, mỗi lần 100 ml hexan (TT). Tập trung các dịch chiết hexan và bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Chuyển hết lượng cần vào một ống nghiệm thủy tinh có vạch, hòa tan cần trong dimethylformamid (TT) đến vừa đủ 15 ml, lắc đều, ly tâm nếu cần. Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch này, trong ống đo 100 mm, phải từ +0,24° đến +0,35°, dùng dimethylformamid (TT) làm mẫu trắng (phân biệt với clorpheniramin maleat).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Diethylamin - cloroform - cyclohexan (10 : 40 : 50)

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 50 mg dexchlorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cần trong 1 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử với cloroform (TT) thành 500 thể tích.

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 khoảng 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Loại bỏ các vết tại điểm xuất phát.

Định lượng

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg dexchlorpheniramin maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc kỹ. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình gạn, điều chỉnh đến pH 11 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), để nguội đến nhiệt độ phòng. Chiết 2 lần, mỗi lần với 50 ml hexan (TT) và lắc kỹ trong 2 min. Tập trung dịch chiết hexan vào bình gạn thứ 2. Chiết dịch chiết hexan 2 lần, mỗi lần với 40 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Tập trung dịch chiết acid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc kỹ. Lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, dịch lọc thu được là dung dịch chuẩn (40 μ g/ml).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 8 mg dexchlorpheniramin maleat vào bình gạn 250 ml có chứa sẵn 50 ml nước, lắc kỹ trong 10 min, điều chỉnh đến pH 11 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT), để nguội đến nhiệt độ phòng. Chiết hỗn hợp trên 2 lần, mỗi lần với 75 ml hexan (TT). Tập trung dịch chiết hexan vào bình gạn thứ 2. Chiết dịch chiết hexan 3 lần, mỗi lần với 50 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Tập trung dịch chiết acid vào bình định mức 200 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc kỹ. Lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, dịch lọc là dung dịch thử (40 μ g/ml).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 264 nm, dùng mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng của dexchlorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2$, $C_4H_4O_4$, có trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}ClN_2$, $C_4H_4O_4$ trong dexchlorpheniramin maleat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

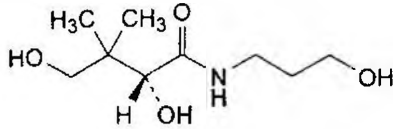
Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

2 mg.

DEXPANTHENOL

Dexpanthenolum



$C_9H_{19}NO_4$

P.t.l: 205,3

Dexpanthenol là (2R)-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutanamid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_9H_{19}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khan.

Tính chất

Chất lỏng nhớt, không màu hoặc màu hơi vàng, dễ hút ẩm, hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, B.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dexpanthenol chuẩn. Kiểm tra các chất sử dụng viên nén dẹt, được chuẩn bị bằng cách nhỏ từng giọt 0,5 ml dung dịch 0,5 % của mẫu thử và mẫu chuẩn trong ethanol (TT) lên viên nén dẹt kali bromid (TT), sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min.

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

C. Trong phần 3-Aminopropanol, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch đồng sunfat 12,5 % (TT) vào 1 ml dung dịch S, xuất hiện màu xanh da trời.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S không được lớn hơn 10,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +29,0° đến +32,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

3-Aminopropanol

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - butanol (20 : 25 : 55).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg dexpanthenol chuẩn trong ethanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg 3-aminopropanol (TT) trong ethanol (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun dung dịch acid trichloroacetic 10 % trong methanol (TT). Sấy bản mỏng ở 150 °C trong 10 min. Sau đó phun tiếp dung dịch ninhydrin 0,1 % trong methanol và sấy ở 120 °C đến khi xuất hiện màu. Bất kỳ vết nào tương ứng với 3-aminopropanol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

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

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sunfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Thêm 50,0 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) vào 0,400 g chế phẩm. Đun sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 5 h (tránh ẩm). Để nguội, dùng 50 ml dioxan (TT) để rửa ống sinh hàn (tránh ẩm). Thêm 0,2 ml dung dịch naphtholbenzein (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch kali hydrophthalat 0,1 M (CĐ) cho đến khi màu chuyển từ xanh sang vàng. Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,53 mg $C_9H_{19}NO_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc tương tự vitamin B₅.

VIÊN NÉN DEXPANTHENOL
Tabellae Dexpanthenoli

Là viên nén chứa dexpanthenol.

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 dexpanthenol, $C_9H_{19}NO_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg dexpanthenol, thêm 1 ml *ethanol* (TT). Lọc và nhỏ từng giọt khoảng 0,5 ml dịch lọc vừa nhỏ vừa thổi một luồng khí nóng để bốc hơi ethanol tạo một màng mỏng trên đĩa kali bromid tinh khiết IR (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của màng mỏng thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexpanthenol.

B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 g dexpanthenol trong 50 ml nước không có carbon dioxide (TT). Lọc, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % vào 1 ml dịch lọc, xuất hiện màu xanh da trời.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch A - methanol (60 : 40).

Dung dịch A: Thêm 1 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch dexpanthenol chuẩn có nồng độ 0,2 mg/ml trong pha động.

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 0,1 g dexpanthenol chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 60 ml pha động, lắc kỹ cho tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng của dexpanthenol, $C_9H_{19}NO_4$, trong viên dựa vào các diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử, và hàm lượng $C_9H_{19}NO_4$ trong dexpanthenol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

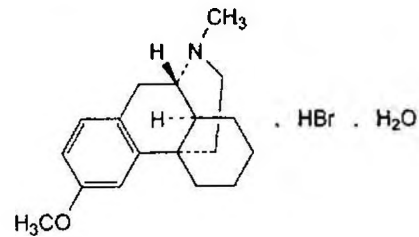
Thuốc tương tự vitamin B₅.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID

Dextromethorphani hydrobromidum



$C_{13}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$

P.t.l: 370,3

Dextromethorphan hydrobromid là *ent*-3-methoxy-17-methylmorphinan hydrobromid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{25}NO \cdot HBr$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

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

Chảy ở khoảng 125 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2 : 10 : 13 : 20 : 55).

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

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun dung dịch kali iodobismuthat (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) bằng cách đun nóng nhẹ, để nguội và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đơ methyl* (TT) và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,01 N (CĐ). Dung dịch có màu vàng. Không quá 0,4 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 N (CĐ) được dùng để chuyển màu của chỉ thị sang màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ +28° đến +30°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,11 g *natri docusat* (TT) vào hỗn hợp gồm 400 ml *nước* và 600 ml *acetonitril* (TT), thêm 0,56 g *amoni nitrat* (TT) và điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid acetic băng* (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất A chuẩn của dextromethorphan trong 2 ml *dung dịch thử* và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với dextromethorphan (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,1.

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

Giới hạn:

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

Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)* (0,5 %) và không được có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 0,5 lần

diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ *dung dịch đối chiếu (2)* (0,25 %).

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: *ent*-3-methoxymorphinan.

Tạp chất B: *ent*-17-methylmorphinan-3-ol.

Tạp chất C: *ent*-3-methoxy-17-methylmorphinan-10-on.

Tạp chất D: *ent*-(14S)-3-methoxy-17-methylmorphinan.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 10 phần triệu.

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml *nước* bằng cách đun nóng. Để nguội, thêm 2 ml *dung dịch acid acetic loãng* (TT), 1 ml *dung dịch natri nitrit* 1 % (TT) và *nước* vừa đủ 25 ml, *dung dịch* này không được có màu đậm hơn màu của *dung dịch đối chiếu* được chuẩn bị trong cùng thời gian, trong cùng điều kiện nhưng dùng 20 ml *dung dịch dimethylanilin* (TT) 0,25 mg/l thay cho 20 ml *dung dịch chế phẩm*.

Nước

Từ 4,0 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 N (CĐ) và 20 ml *ethanol* 96 % (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) được thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 35,23 mg C₁₈H₂₅NO.HBr.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm ho.

Chế phẩm

Viên nén, siro, *dung dịch thuốc dạng phối hợp*.

**VIÊN NÉN DEXTROMETHORPHAN
HYDROBROMID**

Tabellae Dextromethorphan hydrobromidi

Là viên nén chứa dextromethorphan hydrobromid.
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 dextromethorphan hydrobromid,

$C_{18}H_{25}NO.HBr$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2 : 10 : 13 : 20 : 55).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 15 mg dextromethorphan hydrobromid với 5 ml methanol (TT), ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,3 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, sau đó phun dung dịch kali iodobismuthat (TT) lên bản sắc ký và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

C. Lấy một lượng bột viên tương đương với 20 mg dextromethorphan hydrobromid, thêm 5 ml nước lắc kỹ, ly tâm lấy dung dịch trong, thêm 5 giọt dung dịch acid nitric 10 % (TT) và 1 ml dung dịch bạc nitrat 2 % (TT) sẽ xuất hiện tủa vàng. Lọc lấy tủa, rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 1 ml nước. Phân tán tủa trong 2 ml nước, thêm 1,5 ml dung dịch amoniac 10 M (TT), tủa khó tan.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch chứa natri docusat 0,007 M và amoni nitrat 0,007 M trong hỗn hợp acetonitril - nước (70 : 30). Điều chỉnh đến pH 3,4 bằng acid acetic băng (TT).

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 dextromethorphan hydrobromid vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,01 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký: Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dextromethorphan trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic dextromethorphan không được lớn hơn 2,5.

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

Tính hàm lượng dextromethorphan hydrobromid, $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dựa vào các diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{25}NO.HBr$ trong dextromethorphan hydrobromid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm ho.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 15 mg.

DIAZEPAM

Diazepamum



$C_{16}H_{13}ClN_2O$

P.t.l: 284,7

Diazepam là 7-cloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{13}ClN_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Rất khó tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch tránh ánh sáng mạnh.

Pha động: Trộn đều 22 thể tích acetonitril (TT), 34 thể tích methanol (TT) và 44 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 0,34 % (TT) đã được điều chỉnh trước về pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 0,5 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan diazepam chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B và E) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của diazepam.

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

Thời gian lưu tương đối so với diazepam (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của tạp chất A ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của diazepam ít nhất là 6,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B và tạp chất E với 1,3.

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

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 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 7-cloro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (nordazepam).

Tạp chất B: 2-cloro-N-(4-cloro-2-benzoylphenyl)-N-methylacetamid.

Tạp chất C: 3-amino-6-cloro-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on.

Tạp chất D: [5-cloro-2-(methylamino)phenyl]phenylmethanon.

Tạp chất E: 6-cloro-1-methyl-4-phenylquinazolin-2(1H)-on.

Tạp chất F: 7-cloro-2-methoxy-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin.

Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 4,0 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không; 60 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *anhydrid acetic (TT)*, chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 28,47 mg C₁₆H₁₃ClN₂O.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

An thần, gây ngủ.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc đạn, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM DIAZEPAM

Injectio Diazepami

Là dung dịch vô khuẩn của diazepam trong nước để pha thuốc tiêm hoặc dung môi thích hợp. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.

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 diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại ở 368 nm.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Cloroform - methanol (100 : 10)

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm với methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ diazepam 0,10 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diazepam chuẩn 0,10 % trong methanol (TT).

VIÊN NÉN DIAZEPAM

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bảng mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra và phun dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT). Sấy ở 105 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có R_f, màu sắc và kích thước phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

pH

Từ 6,2 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 10 mg diazepam, thêm 20 ml đệm phosphat hỗn hợp pH 7,0 (TT), lắc đều. Chiết 4 lần, mỗi lần với 20 ml cloroform (TT), lọc từng dịch chiết cloroform qua cùng một phễu lọc có chứa 5 g natri sulfat khan (TT). Tập trung dịch chiết vào bình định mức 100 ml, thêm cloroform (TT) đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch thu được bốc hơi dưới luồng khí nitrogen đến cạn. Hòa tan cần trong 25,0 ml dung dịch acid sulfuric 0,05 M trong methanol.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 368 nm. Tính hàm lượng diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, theo A (1 %, 1 cm), lấy 151 là giá trị A (1 %, 1 cm) của diazepam ở bước sóng 368 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Hàm lượng thường dùng

Ống tiêm 10 mg/2 ml; lọ 50 mg/10 ml.

VIÊN NÉN DIAZEPAM

Tabellae Diazepami

Là viên nén chứa diazepam.

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

Hàm lượng của diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng: Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử đo trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm phải có hai cực đại ở 242 nm và 284 nm.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol (100 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg diazepam với 10 ml methanol (TT). Để lắng và lấy dịch trong ở trên.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diazepam chuẩn trong methanol (TT) nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra và phun dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy ở 105 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan và sản phẩm phân hủy

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethylacetat - hexan (1 : 1).

Dung dịch thử: Lấy lượng bột viên tương đương 50 mg diazepam lắc với 5 ml ethanol 96 % (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 1 ml dung dịch thử pha loãng với ethanol 96 % (TT) vừa đủ 50 ml.

Cách tiến hành: Chấm lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử và 5 µl dung dịch đối chiếu vừa mới pha. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu và pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 286 nm với mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Tính hàm lượng diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 488 là giá trị A (1 %, 1 cm) của diazepam ở bước sóng cực đại 286 nm.

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

Độ đồng đều hàm lượng

Viên nén chứa ít hơn 10 mg diazepam, phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2). Thực hiện phép thử giống như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên, thêm 1 ml nước và để yên 15 min cho rã, thêm 80 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol, lắc 15 min và thêm dung môi này cho tới vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng nếu cần với cùng dung môi để được dung dịch có nồng độ thích hợp.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng

với khoảng 10 mg diazepam cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 5 ml nước, trộn đều rồi để yên 15 min, thêm khoảng 70 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol, lắc 15 min và thêm dung môi này vừa đủ tới vạch, lắc đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với cùng dung môi trên. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm, trong cốc đo 1 cm. Mẫu trắng là dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol. Tinh hàm lượng diazepam theo A (1 %, 1 cm). Lấy 450 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 284 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

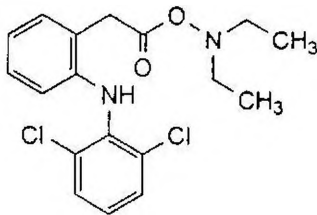
An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 5 mg, 10 mg.

DICLOFENAC DIETHYLAMIN

Diclofenacum diethylaminum



C₁₈H₂₂Cl₂N₂O₂

P.t.l: 369,29

Diclofenac diethylamin là diethylamoni 2-[2,6-dicloroanilino]phenyl]acetat, phải chứa từ 99,0% đến 101,0% C₁₈H₂₂Cl₂N₂O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng đến màu be sáng. Hơi tan trong nước và acetone; dễ tan trong ethanol 96 % và methanol; thực tế không tan trong dung dịch natri hydroxyd 1 M. Nóng chảy ở khoảng 154 °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 đối chiếu của diclofenac diethylamin.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid hydrochloric - nước - acid acetic băng - ethyl acetat (1 : 1 : 6 : 11).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 5,0 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diclofenac diethylamin chuẩn 5,0 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được

15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô trong luồng không khí ẩm trong 10 min. Phun dung dịch ninhydrin (TT) và sấy ở 110 °C trong 15 min. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu cho hai vết tách rõ ràng. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Giới hạn acid - kiềm

pH của dung dịch chế phẩm 1 % trong ethanol 10 % (TT) phải từ 6,4 đến 8,4 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chế phẩm 5 % trong methanol (TT) phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch này đo ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,05 (Phụ lục 4.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch A - methanol (34 : 66).

Dung dịch A: Dung dịch chứa 0,5 g/l acid phosphoric (TT) và 0,8 g/l natri dihydrophosphat (TT) được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1 mg tạp chất A chuẩn của diclofenac trong 1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 200 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm) (Cột end-capped Zorbax C8 là phù hợp).

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:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của diclofenac khoảng 25 min và tạp chất A khoảng 12 min. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic diclofenac và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6,5.

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(2,6-diclorophenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

Tạp chất B: 2-[(2,6-diclorophenyl)amino]benzaldehyd.

Tạp chất C: [2-[(2,6-diclorophenyl)amino]phenyl]methanol.

Tạp chất D: Acid 2-[2-[(2-bromo-6-clorophenyl)amino]phenyl]acetic.

Tạp chất E: 1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

Kim loại nặng

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

Lấy 2 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1 g; áp suất không quá 1 kPa, 24 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 30 ml acid acetic khan (TT) và 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 36,93 mg $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau và chống viêm.

Chế phẩm

Gel bôi da.

DICLOFENAC NATRI**Diclofenacum natrium**

$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

P.t.l: 318,1

Diclofenac natri là natri 2-[(2,6-diclorophenyl)amino]phenyl]acetat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm nhẹ. Dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong nước, khó tan trong acetone.

Cháy ở khoảng 280 °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 diclofenac natri chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - ethyl acetat (10 : 10 : 80).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indomethacin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 2 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT). Hút 1 ml dung dịch thu được thêm 0,2 ml hỗn hợp đồng thể tích (pha ngay trước khi sử dụng) của dung dịch kali fericyanid 0,6 % và dung dịch sắt (III) clorid 0,9 %. Để yên khoảng 5 min, tránh ánh sáng. Thêm 3 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Để yên khoảng 15 min, tránh ánh sáng. Dung dịch xuất hiện màu xanh lam và tủa được tạo thành.

D. Hòa tan 60 mg chế phẩm trong 0,5 ml methanol (TT) và 0,5 ml nước. Dung dịch phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch (Phụ lục 4.1) đo ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,05.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp A - methanol (34 : 66).

Hỗn hợp A: 1000 ml dung dịch có chứa 0,5 g acid phosphoric (TT) và 0,8 g natri dihydrophosphat (TT), được điều chỉnh về pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hút 2,0 ml dung dịch thử pha loãng với methanol (TT) thành 100,0 ml. Hút 1,0 ml dung dịch này pha loãng với methanol (TT) thành 10,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hút 1,0 ml dung dịch thử chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 5,0 ml dung dịch tạp chất A chuẩn của diclofenac trong methanol (TT) nồng độ 0,2 mg/ml và pha loãng bằng methanol (TT) đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(2,6-dichlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml methanol (TT) và tiến hành thử theo phương pháp 8. Chuẩn bị dung dịch đối chiếu từ dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) với methanol (TT).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9. 6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 3 h).

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic băng (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10. 2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 31,81 mg $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

Bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM DICLOFENAC NATRI

Injectio Diclofenaci natrii

Là thuốc tiêm chứa diclofenac natri.

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 diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - aceton - acid formic (90 : 5 : 5)

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích dung dịch chế phẩm tương ứng khoảng 25 mg diclofenac natri với methanol (TT) vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,25 % diclofenac natri trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng luồng khí nóng nhẹ. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

pH

Từ 8,0 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,01 M - dung dịch natri dihydrophosphat 0,01 M - methanol (10 : 25 : 65).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch diclofenac natri chuẩn 0,005 % trong hỗn hợp methanol - nước (65 : 35)

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm bằng hỗn hợp *methanol* - *nước* (65 : 35) để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,005 %.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic chính từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ trong diclofenac natri chuẩn.

Bảo quản

Đóng ống thủy tinh hàn kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

Ống tiêm 75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT DICLOFENAC

Tabellae Diclofenaci

Là viên nén bao tan trong ruột chứa diclofenac natri. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Loại bỏ lớp bao của viên, nghiền thành bột mịn. Lấy một lượng bột tương ứng với khoảng 150 mg diclofenac natri. Thêm 0,5 ml *acid acetic băng* (TT) và 15 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm. Lọc dung dịch qua giấy lọc vào cốc đựng 15 ml *nước*, xuất hiện tủa. Lọc lấy tủa dưới áp suất giảm. Rửa tủa lại 4 lần, mỗi lần với 5 ml *nước*. Sấy ở 105 °C trong 2 h đến 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa đã sấy khô phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của diclofenac.

Tạp chất liên quan

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

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg diclofenac natri với 70 ml pha động trong 30 min, thêm

pha động vừa đủ 100,0 ml. Lắc đều, ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính bằng khoảng 0,67 và 0,1.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành: Sau thời gian qui định, lấy viên ra khỏi môi trường hòa tan và chuyển ngay sang thực hiện Giai đoạn trong môi trường đệm.

Thêm 20 ml dung dịch *natri hydroxyd* 5 M (TT) vào cốc thử đựng môi trường hòa tan còn lại ở trên, trộn đều, lọc nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm, mẫu trắng là hỗn hợp dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT) và dung dịch *natri hydroxyd* 5 M (900 : 20). So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 M, thêm *nước* vừa đủ, lắc đều. Hút chính xác 2 ml dung dịch này vào một bình định mức 100 ml khác, thêm mẫu trắng vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Yêu cầu: Không quá 10 % lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm *phosphat* pH 6,8.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 76 g *natri phosphat tribasic* (TT) trong vừa đủ 1000 ml *nước*. Trộn đều 250 ml dung dịch này với 750 ml dung dịch *acid*

hydrochloric 0,1 M (TT), điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,1 bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,02 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 3,0 ml dung dịch này vào một bình định mức dung tích 100 ml khác, thêm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng diclofenac natri, C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong cả hai giai đoạn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp A - methanol (34 : 66).

Hỗn hợp A: 1000 ml dung dịch có chứa 0,5 g acid phosphoric (TT) và 0,8 g natri dihydrophosphat (TT), được điều chỉnh về pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg diclofenac natri vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 5 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg diclofenac natri chuẩn hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diclofenac từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng diclofenac natri, C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂ trong diclofenac natri chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

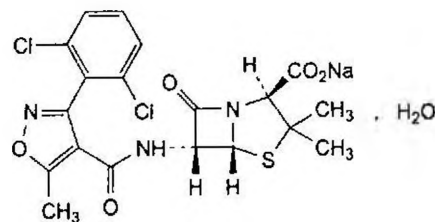
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

DICLOXACILIN NATRI

Dicloxacillinum natriicum



C₁₉H₁₆Cl₂N₃NaO₅S.H₂O

P.t.l: 510,3

Dicloxacilin natri là natri (2S,5R,6R)-6-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % C₁₉H₁₆Cl₂N₃NaO₅S, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hút ẩm.

Đễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methanol.

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 dicloxacilin natri 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 % được chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg dicloxacilin natri chuẩn trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg cloxacilin natri chuẩn, 25 mg dicloxacilin natri chuẩn và 25 mg flucloxacilin natri chuẩn trong 5 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và đặt bản mỏng vào bình có hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết tách rõ ràng.

C. Lấy khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính trong khoảng 1,5 cm. Làm ẩm bằng 0,05 ml nước và thêm 2 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT). Trộn các thành phần trong ống bằng cách lắc tròn. dung dịch xuất hiện màu vàng ánh xanh. Để ống nghiệm trong bể cách thủy khoảng 1 min, dung dịch chuyển sang màu vàng.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,04.

pH

Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +128° đến +143°, 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: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng - acetonitril (75 : 25).

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

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

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

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg flucloxacilin natri chuẩn và 5 mg dicloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm \times 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và (3).

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

Thời gian lưu của dicloxacilin khoảng 10 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của flucloxacilin (pic thứ nhất) và pic của dicloxacilin (pic thứ 2) ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (4S)-2-[carboxy[[[3-(2,6-diclorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylic (các acid penicilloic của dicloxacilin).
Tạp chất B: Acid (2RS,4S)-2-[[[3-(2,6-diclorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylic (các acid penilloic của dicloxacilin).

Tạp chất C: 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 D: Acid 3-(2,6-diclorophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxylic.

N,N-Dimethylanilin

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

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm phải đáp ứng phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 1 ml dung dịch chứa 20 mg chế phẩm trong 1 ml nước cất pha tiêm cho 1 kg trọng lượng thỏ.

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 (1).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dicloxacilin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$ trong dicloxacilin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C. Nếu là chế phẩm vô khuẩn thì bao bì phải được tiệt trùng, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

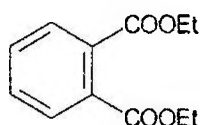
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Nang, bột pha tiêm.

DIETHYL PHTALAT

Diethylis phthalas



$C_{12}H_{14}O_4$

P.t.l: 222,2

Diethyl phtalat là diethyl benzen-1,2-dicarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % (kl/kl) $C_{12}H_{14}O_4$.

Tính chất

Chất lỏng sánh, trong suốt, không màu hoặc có màu vàng rất nhạt. Thực tế không tan trong nước, hòa lẫn với ethanol 96 % và với ether.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, 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 diethyl phtalat chuẩn, dùng kỹ thuật phim mỏng.

B. Tỷ trọng tương đối: Từ 1,117 đến 1,121 (Phụ lục 6.5).

C. Chỉ số khúc xạ: Từ 1,500 đến 1,505 (Phụ lục 6.1).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄

Dung môi khai triển: Heptan - ether (30 : 70).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg diethylphtalat chuẩn trong ether (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 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí rồi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

E. Lấy khoảng 0,1 ml chế phẩm, thêm 0,25 ml acid sulfuric (TT) và 50 mg resorcinol (TT). Đun trên cách thủy trong 5 min. Để nguội, thêm 10 ml nước và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT). Dung dịch trở nên vàng hoặc vàng nâu và có huỳnh quang xanh lục.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) đã được trung hòa trước với dung dịch phenolphthalein (TT). Nhỏ dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tới khi xuất hiện lại màu hồng. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tiêu thụ không được quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng naphthalen (TT) làm chuẩn nội.

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 60 mg naphthalen (TT) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methylen clorid (TT), thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 20,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu: Lấy 1,0 ml dung dịch thử (1), thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 100,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh có chiều dài 2 m và đường kính trong 2 mm, được nhồi diatomit đã silan hóa dùng cho sắc ký khí (TT) (150 µm đến 180 µm) được tẩm 3 % (kl/kl) polymethyl phenylsiloxan (TT).

Khí mang là nitơ dùng cho sắc ký (TT) có lưu lượng 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Giữ nhiệt độ của cột ở 150 °C, nhiệt độ của buồng tiêm mẫu và detector ở 225 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, các chất được rửa giải theo thứ tự như sau: Naphthalen và diethylphtalat. Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic

DILTIAZEM HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

naphtalen không được nhỏ hơn 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic naphtalen và diethyl phtalat ít nhất là 10.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), trên sắc ký đồ thu được không có pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của chuẩn nội.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký dung dịch thử trong thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của diethylphtalat.

Từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tính tỷ lệ (R) giữa diện tích pic của diethylphtalat và diện tích pic của chuẩn nội. Từ sắc ký đồ của dung dịch thử (2), tính tỷ lệ giữa tổng diện tích của các pic ngoài pic chính, pic chuẩn nội và pic dung môi, với diện tích pic của chuẩn nội, tỷ lệ này không được lớn hơn R (1,0 %).

Nước

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 5,0 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân 0,750 g chế phẩm vào bình thủy tinh dung tích 250 ml. Thêm 25,0 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 N trong ethanol (CĐ)* và vài viên đá bọt. Đun sôi trên cách thủy dưới ống sinh hàn ngược trong 1 h. Thêm 1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ)*. Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 N trong ethanol (CĐ)* tương đương với 55,56 mg $C_{22}H_{26}N_2O_4$.

Bảo quản

Trong lọ kín, để nơi khô mát.

Loại thuốc

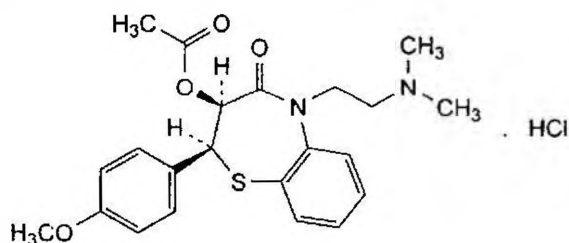
Trị ghè, ngứa.

Chế phẩm

Thuốc mỡ DEP.

DILTIAZEM HYDROCLORID

Diltiazemi hydrochloridum



$C_{22}H_{26}N_2O_4.S.HCl$

P.t.l: 451,0

Diltiazem hydroclorid là (2S,3S)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl acetat hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{22}H_{26}N_2O_4.S.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng.

Dễ tan trong nước, trong methanol và trong methylen clorid, khó tan trong ethanol. Nóng chảy ở 213 °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 diltiazem hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic - nước - methylen clorid - ethanol (1 : 3 : 10 : 12)

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g diltiazem hydroclorid chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn từ ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch amoni reineckat (TT)*, tủa màu hồng được tạo thành.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

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

pH

Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*, pH của dung dịch thu được phải từ 4,3 đến 5,3 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +115° đến +120°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch thu được bằng cách pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 25,0 ml với *nước*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1 lít nước, thêm 0,1 ml N,N-dimethyl octylamin (TT), điều chỉnh đến pH 4,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Pha động: Ethanol - acetonitril - dung dịch đệm pH 4,5 (5 : 25 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg diltiazem hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg tạp chất A chuẩn của diltiazem trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động. Lấy 1,0 ml dung dịch này, thêm 1,2 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 0,3 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (3): Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ ít nhất bằng 10 % thang đo.

Tiêm dung dịch đối chiếu (2): Độ phân giải giữa 2 pic diltiazem hydroclorid và tạp chất A không được nhỏ hơn 4,0; hệ số đối xứng của pic tạp chất A và pic diltiazem hydroclorid không được lớn hơn 2,0. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ của N,N-dimethyloctylamin trong pha động.

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

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của tất cả các pic (trừ pic chính) không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %), bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2R,3S)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzo-thiazepin-3-yl acetat.

Kim loại nặng

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C - 105 °C, 2 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml acid formic khan (TT) và 60 ml anhydrid acetic (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 45,1 mg C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén giải phóng chậm, nang.

VIÊN NÉN DILTIAZEM**Tabellae Diltiazemi**

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa diltiazem hydroclorid. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng diltiazem hydroclorid, C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 viên, thêm 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) lắc kỹ và lọc. Thêm 2 ml dung dịch amoni cobalthiocyanat vào 2 ml dịch lọc và thêm 5 ml cloroform (TT). Lắc kỹ, màu xanh lam xuất hiện trong lớp cloroform.

Dung dịch amoni cobalthiocyanat: Hòa tan 17,4 g amoni thiocyanat (TT) và 8,0 g cobalt clorid (TT) bằng nước trong bình định mức 100 ml rồi thêm nước vừa đủ thể tích, lắc đều.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên trong ethanol 96 % (TT) để được dung dịch có nồng độ diltiazem 1 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử trong 200,0 ml ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ

nhảy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 20 % thang đo.

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

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được có pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

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: 30 min, 180 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định (30 min và 180 min), lấy 10 ml dịch hòa tan, bù thể tích đã lấy ra ở thời điểm 30 min. Lọc và pha loãng dịch lọc thu được với nước để được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml (dung dịch thử). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng diltiazem hydroclorid, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch diltiazem hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương dung dịch thử trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không quá 60 % (Q) lượng diltiazem hydroclorid, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min và không ít hơn 75 % (Q) được hòa tan trong 180 min.

Tại thời điểm 30 min, đánh giá theo Q như sau: bước S_1 , lượng được chất hòa tan từ mỗi viên không lớn hơn Q; bước S_2 , lượng được chất hòa tan trung bình của 12 viên không lớn hơn Q và từ mỗi viên không lớn hơn $Q + 10\%$; bước S_3 , lượng được chất hòa tan trung bình của 24 viên không lớn hơn Q và không quá 2 viên lớn hơn $Q + 10\%$, không có viên nào lớn hơn $Q + 25\%$.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,16 g acid d-camphor sulfonic trong dung dịch natri acetat 0,01 M và hòa loãng thành 1000 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Pha động: Dung dịch A - acetonitril - methanol (50 : 25 : 25).

Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan diltiazem hydroclorid chuẩn trong ethanol 96 % (TT) để thu được dung dịch có nồng độ diltiazem chính xác khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Lấy 5,0 ml dung dịch chuẩn thêm 2 giọt dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), lắc kỹ trong 1 min, thêm 2 giọt dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg

diltiazem hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml ethanol 96 % (TT), lắc siêu âm trong 10 min, thêm ethanol 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, lắc kỹ và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) hoặc cột tương đương, được nhồi pha tinh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic diltiazem không được nhỏ hơn 1200, hệ số phân giải giữa pic diltiazem và desacetyl diltiazem (thời gian lưu tương đối so với diltiazem khoảng 0,65) phải lớn hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diltiazem không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng diltiazem hydroclorid, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ của diltiazem hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Đề nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Loại thuốc

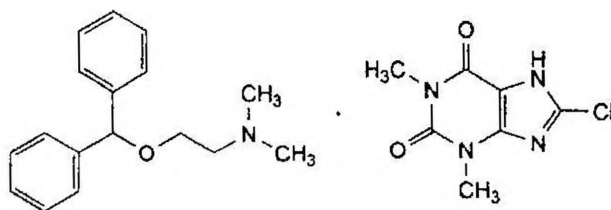
Đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

60 mg.

DIMENHYDRINAT

Dimenhydrinatum



$C_{17}H_{21}NO, C_7H_7ClN_4O_2$

p.t.l: 470,0

Dimenhydrinat là diphenhydramin [2-(diphenylmethoxy)-N,N-dimethylethylamin] 8-clorothephylin (8-chloro -1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion), phải chứa từ 53,0 % đến 55,5 % diphenhydramin ($C_{17}H_{21}NO$; p.t.l: 255,4) và từ 44,0 % đến 46,5 % 8-clorothephylin ($C_7H_7ClN_4O_2$; p.t.l: 214,6), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Khó tan trong nước và dễ 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 dimenhydrinat chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 102 °C đến 106 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml nước và 3 ml ethanol 96 % (TT), thêm 6 ml nước và 1 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), làm lạnh trong nước đá trong 30 min, nếu cần cạo thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Hòa tan khoảng 10 mg tủa tạo thành trong 1 ml acid hydrochloric (TT), thêm 0,1 g kali clorat (TT) và bốc hơi đến khô trong một đĩa sứ. Cặn màu đỏ tạo thành, màu sẽ chuyển sang đỏ tím khi đặt vào trong hơi amoniac.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT). Thêm 10 ml dung dịch acid picric 1 % (TT) và cạo vào thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Rửa tủa bằng nước và sấy ở 100 °C đến 105 °C, nhiệt độ nóng chảy của tủa từ 130 °C đến 134 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

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

pH

Thêm vào 0,4 g chế phẩm 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lắc trong 2 min và lọc. pH của dịch lọc thu được phải từ 7,1 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 10,0 g triethylamin (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (18 : 82).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 57 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng 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 (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của diphenhydramin (tạp chất F) trong 5,0 ml dung dịch

đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan dimenhydrinat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A và E) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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 (% t/t)	Pha động B (% t/t)	Tốc độ dòng (ml/min)
0 - 2	82	18	1,2
2 - 15	82 → 50	18 → 50	1,2
15 - 20	50 → 20	50 → 80	1,2 → 2,0
20 - 30	20	80	2,0

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dimenhydrinat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để định tính tạp chất A và E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính tạp chất F.

Thời gian lưu tương đối so với diphenhydramin (thời gian lưu khoảng 13 min): tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,7 min; tạp chất F khoảng 0,95.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic của diphenhydramin không được nhỏ hơn 1,5.

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

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

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 0,75 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Tạp chất D: N-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-N,N,N'-trimethylethan-1,2-diamin.

Tạp chất E: 8-cloro-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (8-clorocafein).

Tạp chất F: 2-(diphenylmethoxy)-*N*-methylethanamin (tạp chất A của diphenhydramin).

Tạp chất G: *N,N*-dimethyl-2-[(*RS*)-(4-methylphenyl)(phenyl)methoxy]ethanamin (4-methyldiphenhydramin).

Tạp chất H: 2-[(*RS*)-(4-bromophenyl)-(phenyl)methoxy]-*N,N*-dimethylethanamin (4-bromodiphenhydramin).

Tạp chất I: diphenylmethanol (benzhydrol).

Tạp chất J: diphenylmethanon (benzophenon).

Tạp chất K: [oxybis(methanetriyl)]tetrabenzen.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; trong chân không).

Tro sulfat

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

Định lượng

Diphenhydramin

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan* (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 25,54 mg $C_{17}H_{21}NO$.

8-Clorotheophylin

Thêm 50 ml nước, 3 ml dung dịch amoniac loãng (TT) và 0,6 g amoni nitrat (TT) vào 0,800 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy trong 5 min. Thêm 25,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) và tiếp tục đun nóng trên cách thủy trong 15 min, thường xuyên lắc. Để nguội, thêm 25 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với nước. Lọc và bỏ 25 ml dịch lọc đầu. Sử dụng 5 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT) làm chỉ thị, chuẩn độ 100,0 ml dịch lọc bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CD) đến màu nâu vàng.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 21,46 mg $C_7H_7ClN_4O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_1 .

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN DIMENHYDRINAT

Tabellae Dimenhydrinati

Là viên nén chứa dimenhydrinat.

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 dimenhydrinat, $C_{17}H_{21}NO \cdot C_7H_7ClN_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng 8-clorotheophylin, $C_7H_7ClN_4O_2$, từ 43,4 % đến 47,9 % của hàm lượng dimenhydrinat.

Định tính

Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic 8-clorotheophylin và diphenhydramin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan

 (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc đến nồng độ khoảng 14 $\mu\text{g/ml}$ với nước, nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm với mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương pha trong nước.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

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

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 8-clorotheophylin trên sắc ký đồ bằng khoảng 10 % chiều cao của thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, thời gian ghi sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của pic diphenhydramin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ đạt được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic theophylin không được lớn hơn 0,75 lần diện tích pic 8-clorotheophylin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tổng diện tích của các pic phụ, không được lớn hơn diện tích của pic chính 8-clorotheophylin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm triethylamin pH 3,2 (1 : 1).

Dung dịch đệm triethylamin pH 3,2: Hỗn hợp gồm 8 ml acid phosphoric (TT) và 14 ml triethylamin (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước, điều chỉnh về pH 3,2 với triethylamin (TT), thêm 500 ml nước và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác dimenhydrinat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 30 mg dimenhydrinat vào bình định mức 100 ml, thêm pha động và lắc siêu âm để hòa tan, hòa loãng với pha động đến vừa đủ định mức, lắc kỹ và lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng theophylin chuẩn và dimenhydrinat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 20 µg/ml.

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: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thứ tự rửa giải các pic lần lượt là: theophylin, 8-clorotheophylin và diphenhydramin; độ phân giải giữa pic theophylin và 8-clorotheophylin không nhỏ hơn 1,5; số đĩa lý thuyết của cột tinh theo pic diphenhydramin không được dưới 2000. Tiến hành tiêm lặp lại dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng dimenhydrinat, C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂ và hàm lượng 8-clorotheophylin, C₇H₇ClN₄O₂, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂ của dimenhydrinat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin (H₁).

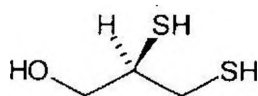
Hàm lượng thường dùng

15 mg, 25 mg, 50 mg.

DIMERCAPROL

Dimercaprolum

B.A.L



và đồng phân đối quang

C₃H₈OS₂

P.t.l: 124,2

Dimercaprol là (2*RS*)-2,3-disulfanylpropan-1-ol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₃H₈OS₂.

Tính chất

Chất lỏng trong suốt không màu hoặc màu vàng nhạt, có mùi tỏi.

Tan trong nước và dầu lạc, hòa lẫn với ethanol 96 % và benzyl benzoat.

Định tính

A. Hòa tan 0,05 ml chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 1 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ). Màu của iod biến mất ngay.

B. Hòa tan 0,1 ml chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT). Tủa màu xanh đen xuất hiện và chuyển nhanh sang màu xám đen.

C. Trong bình nón có nút mài trộn 0,6 g natri bismuthat (TT) (đã được đun trước đó ở 200 °C trong 2 h) với hỗn hợp gồm 2,8 ml dung dịch acid phosphoric 10 % (TT) và 6 ml nước. Thêm 0,2 ml chế phẩm, trộn đều và để 10 min, thỉnh thoảng lắc. Lấy 1 ml chất lỏng phía trên, thêm 5 ml dung dịch muối natri của acid cromotropic 0,4 % trong acid sulfuric đậm đặc, trộn đều. Đun trong cách thủy 15 min, màu đỏ tím xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của chế phẩm

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm hơn màu mẫu N₆ hoặc VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 0,25 ml dung dịch lục bromocresol (TT) và 0,3 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ). Màu của dung dịch phải vàng. Để chuyển sang màu xanh, không được dùng quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Chỉ số khúc xạ

Từ 1,568 đến 1,574 (Phụ lục 6.1).

Halogen

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 25 ml dung dịch kali hydroxyd trong ethanol (TT), đun hồi lưu 2 h. Làm bay hơi ethanol bằng cách bốc hơi trong luồng khí nóng, thêm 20 ml nước, để nguội. Thêm vào hỗn hợp 40 ml nước và 10 ml dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT), đun sôi nhẹ trong 10 min, để nguội, lọc nhanh. Thêm 10 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), 5,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) và 2 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT), định lượng bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ) cho đến màu vàng đỏ. Thực hiện song song mẫu trắng trong cùng điều kiện. Thể tích dung dịch chuẩn độ dùng cho 2 lần định lượng không được lệch nhau quá 1,0 ml.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 40 ml methanol (TT). Thêm 20 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) và 50,0 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ). Để yên 10 min rồi chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ). Thực hiện song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ) tương đương với 6,21 mg C₃H₈OS₂.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, đậy nắp. Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Trị ngộ độc arsen, vàng và thủy ngân.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM DIMERCAPROL

Injectio Dimercaprol

Thuốc tiêm dimercaprol là dung dịch vô khuẩn của dimercaprol trong hỗn hợp benzyl benzoat và dầu thực vật. 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 dimercaprol, C₃H₈OS₂, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc màu vàng nhạt, có mùi khó chịu.

Định tính

Lấy một lượng chế phẩm tương ứng với 30 mg dimercaprol, lắc với hỗn hợp gồm 1 giọt *dung dịch cobalt clorid 0,5 %* và 5 ml *nước*, xuất hiện màu vàng nâu.

pH

Lắc một lượng chế phẩm với cùng một thể tích *nước* trong 2 min và để tách lớp. Lọc lớp nước qua giấy lọc trung tính, pH của dung dịch nước thu được từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Thử vô khuẩn

Thử theo phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.7).

Định lượng

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g dimercaprol vào một bình nón, thêm 50 ml hỗn hợp *methanol - ether* (3 : 1), lắc đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CD)* đến khi có màu vàng bền vững. Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml dung dịch *dung dịch iod 0,1 N (CD)* tương đương với 6,21 mg C₃H₈OS₂.

Xác định khối lượng riêng (g/ml) của chế phẩm (Phụ lục 6.5) để tính hàm lượng dimercaprol ra phần trăm khối lượng/ thể tích.

Bảo quản

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

Loại thuốc

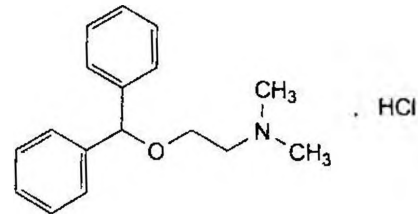
Điều trị ngộ độc kim loại nặng.

Hàm lượng thường dùng

5 g/100 ml; 10 g/100 ml.

DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID

Diphenhydraminum hydrochloridum



C₁₇H₂₁NO.HCl

P.t.l: 291,8

Diphenhydramin hydroclorid là 2-(diphenylmethoxy)-*N,N*-dimethylethanamin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₇H₂₁NO.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của diphenhydramin hydroclorid chuẩn, chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được có 3 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 253 nm, 258 nm và 264 nm. Tỷ số độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 258 nm so với độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 253 nm trong khoảng từ 1,1 đến 1,3. Tỷ số độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 258 nm so với độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 264 nm trong khoảng từ 1,2 đến 1,4.

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

D. Chế phẩm phải cho các phản ứng đặc trưng 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 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S và dung dịch pha loãng 5 lần từ dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Màu của dung dịch S không được đậm hơn màu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid kiềm

Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch thu được có màu hồng. Dung dịch này phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,54 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT) (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 70 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của diphenhydramin và 5 mg diphenylmethanol (TT) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được và 1,5 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của diphenhydramin.

Thời gian lưu tương đối so với diphenhydramin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,8; tạp chất D khoảng 2,6; tạp chất E khoảng 5,1.

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

Giới hạn:

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

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

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-(diphenylmethoxy)-N-methylethanamin.

Tạp chất B: 2-[(RS)-(4-methylphenyl)phenylmethoxy]-N,N-dimethylethanamin.

Tạp chất C: 2-[(RS)-(4-bromophenyl)phenylmethoxy]-N,N-dimethylethanamin.

Tạp chất D: diphenylmethanol (benzhydrol).

Tạp chất E: diphenylmethanon (benzophenon).

Mất khối lượng do làm khô

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

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 29,18 mg C₁₇H₂₂ClNO.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin, chất đối kháng thụ thể histamin H₁.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm, kem bôi, dung dịch uống.

DUNG DỊCH THUỐC DIPHENHYDRAMIN

Solutio Diphenhydramini

Là dung dịch thuốc uống chứa diphenhydramin hydroclorid, có thể chứa các chất tạo màu và mùi vị phù hợp.

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

Hàm lượng diphenhydramin hydroclorid, C₁₇H₂₁NO.HCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - acid acetic băng - nước (50 : 30 : 20)

Dung dịch thử: Acid hóa một thể tích dung dịch thuốc tương ứng 50 mg diphenhydramin hydroclorid bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT), lắc 3 lần, mỗi lần với 20 ml ether (TT), bỏ lớp ether, chiết lớp nước 2 lần, mỗi lần với 20 ml cloroform (TT). Lắc dịch chiết cloroform thu được với natri sulfat khan (TT). Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cân đã đề nguội trong 5 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: Chứa 1 % diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt 5 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* (Thuốc thử Dragendorff). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

B. Bốc hơi 1 ml dung dịch thử ở phép thử A, hòa tan cần trong 0,15 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu vàng được tạo thành. Thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển thành đỏ. Thêm 15 ml *nước*, để nguội, thêm 5 ml *cloroform (TT)*, lắc và để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel H.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol (80 : 20)

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử ở phép thử A ở mục Định tính.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *cloroform (TT)*.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt 5 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô bản mỏng và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)*. Bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - *nước* - triethylamin (50 : 50 : 0,5), điều chỉnh bằng *acid acetic băng (TT)* đến pH 6,5. Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 50 mg diphenhydramin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *nước* đến vạch và lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Hòa tan khoảng 5 mg benzophenon trong 5 ml *acetonitril (TT)*, pha loãng với *nước* thành 100 ml và lắc đều. Lấy 1,0 ml dung dịch này và 5 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 10 ml, thêm *nước* đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm \times 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel được biến đổi hóa học gắn với nhóm cyano (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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: Tiêm dung

dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic benzophenon và pic diphenhydramin không nhỏ hơn 2. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diphenhydramin đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng của pic diphenhydramin không được lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{21}NO.HCl$ trong diphenhydramin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

12,5 mg/5 ml.

VIÊN NÉN DIPHENHYDRAMIN

Tabellae Diphenhydramini

Là viên nén chứa diphenhydramin 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 diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 50 mg diphenhydramin hydroclorid, chiết bằng *cloroform (TT)* 2 lần, mỗi lần 10 ml. Lọc dịch chiết, bốc hơi dịch lọc đến cạn, lấy khoảng 5 mg cần hòa tan trong 0,15 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu vàng được tạo thành. Thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển thành đỏ. Thêm 15 ml *nước*, để nguội, thêm 5 ml *cloroform (TT)*, lắc và để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

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

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel H.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - diethylamin (80 : 20 : 1)

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 100 mg diphenhydramin hydroclorid, chiết 3 lần, mỗi lần 10 ml *cloroform (TT)*. Gộp và lọc dịch chiết, để bay hơi dịch chiết đến gần khô. Hòa tan cần trong 5 ml *cloroform (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *cloroform (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí 5 min, phun lên bản mỏng *acid sulfuric* (TT) và sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có vết phụ nào đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

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

Dung dịch chuẩn: Dung dịch diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương đương nồng độ diphenhydramin hydroclorid của dung dịch thử.

Xác định hàm lượng diphenhydramin hydroclorid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng, thể tích tiêm là 50 μ l.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70% (Q) lượng diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - triethylamin (50 : 50 : 0,5), điều chỉnh bằng *acid acetic* bằng (TT) đến pH 6,5. Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương đương với 50 mg diphenhydramin hydroclorid, hòa tan bằng nước và thêm nước vừa đủ 100,0 ml, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Hòa tan khoảng 5 mg benzophenon trong 5 ml acetonitril (TT), pha loãng với nước thành 100 ml và lắc đều. Lấy 1,0 ml dung dịch này và 5 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 10 ml, thêm nước đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm \times 4,6 mm) nhồi pha tĩnh *silica gel* được biến đổi hóa học gắn với nhóm cyano (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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: Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic benzophenon và pic diphenhydramin không nhỏ hơn 2. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn

trung đối của diện tích pic diphenhydramin từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng của pic diphenhydramin không được lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{21}NO.HCl$ trong diphenhydramin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

DỊCH TRUYỀN RINGER - LACTAT**Infusio Ringer-Lactate**

Là dung dịch vô trùng để truyền tĩnh mạch có chứa: 0,027 % calci clorid, 0,04 % kali clorid, 0,6 % natri clorid và 0,32 % natri lactat trong nước để pha thuốc tiêm.

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

Hàm lượng natri, Na, từ 0,27 % đến 0,32 %.

Hàm lượng kali, K, từ 0,019 % đến 0,022 %.

Hàm lượng clorid toàn phần, Cl, từ 0,37 % đến 0,42 %.

Hàm lượng calci clorid dihydrat, $CaCl_2.2H_2O$, từ 0,025 % đến 0,029 %.

Hàm lượng lactat, $C_3H_6O_3$, từ 0,23 % đến 0,28 %.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Làm âm chế phẩm cùng với *kali permanganat* (TT), tạo thành acetaldehyd (định tính lactat).

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

C. Định tính natri và kali: Dùng một dây bạch kim, lấy một ít cần thu được sau khi bốc hơi dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa khí đốt hay đèn cồn, ngọn lửa sẽ nhuộm màu vàng. Khi quan sát ngọn lửa qua kính màu xanh lam thì ngọn lửa nhuộm màu đỏ tía.

D. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).

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

pH

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độ tổ vi khuẩn

Không quá 0,25 EU/ml.

Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độ tổ vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Định lượng calci clorid dihydrat

Lấy chính xác 50,0 ml dung dịch chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 5,0 ml dung dịch magnesi sulfat 0,01 M (CĐ) và 5 ml đệm amoniac pH 10,9, lắc đều. Chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ), sử dụng dung dịch đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị.

Tính kết quả từ hiệu thể tích dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ) và thể tích dung dịch magnesi sulfat 0,01 M (CĐ) đã thêm vào.

1 ml dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ) tương ứng với 1,470 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Định lượng kali

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

Dung dịch chuẩn: Tiến hành pha loãng dung dịch chuẩn kali nồng độ 600 phần triệu từng bước bằng nước trao đổi ion (TT) để thu được dung dịch chuẩn kali có nồng độ thích hợp.

Dung dịch thử: Tiến hành pha loãng dung dịch chế phẩm, từng bước bằng nước trao đổi ion (TT), để thu được dung dịch có nồng độ kali thích hợp.

Cách tiến hành:

Tiến hành đo cường độ phát xạ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4), tại bước sóng 766,5 nm.

Định lượng natri

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

Dung dịch chuẩn: Tiến hành pha loãng dung dịch chuẩn natri nồng độ 200 phần triệu từng bước bằng nước trao đổi ion (TT) để thu được dung dịch chuẩn natri có nồng độ thích hợp.

Dung dịch thử: Tiến hành pha loãng dung dịch chế phẩm từng bước bằng nước trao đổi ion (TT), để thu được dung dịch có nồng độ natri thích hợp.

Cách tiến hành:

Tiến hành đo cường độ phát xạ của dung dịch chuẩn và thử bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4), tại bước sóng 589,0 nm.

Định lượng tổng clorid

Lấy chính xác 20,0 ml dung dịch chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 30 ml nước, thêm 50,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) và 2 ml acid nitric (TT), lắc kỹ. Lọc, rửa tủa bằng nước đã được acid hóa bằng acid nitric (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa, định lượng dung dịch bạc

nitrat dư bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ), chỉ thị là dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT).

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

Định lượng lactat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp nước và dung dịch octylamin 2 % (ttt) trong acetonitril (90 : 10), điều chỉnh hỗn hợp đến pH 7,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch lithi lactat 0,28 % pha trong pha động.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch chế phẩm không pha loãng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm đến 10 μm), cột Nucleosil C18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tính nồng độ phần trăm lactat, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ trong lithi lactat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Dịch truyền bù nước và điện giải, cân bằng toan - kiềm.

DOMPERIDON MALEAT**Domperidoni maleas**

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

P.t.l: 542,0

Domperidon maleat là 5-cloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-onhydro(z)-buten-dioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong dimethylformamid, khó tan trong methanol, rất khó tan trong nước và ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *isopropanol* (TT), bốc hơi đến khô trên cách thủy, lấy các cặn ghi lại phổ.

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

Bản mỏng: *Octadecylsilyl silica gel*.

Dung môi khai triển: *Dung dịch amoni acetat - dioxan - methanol* (20 : 40 : 40).

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 (1): Hòa tan 20 mg domperidon maleat chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg domperidon maleat chuẩn và 20 mg droperidol chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí nóng khoảng 15 min và đặt bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod đến khi hiện vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách hoàn toàn.

C. Trộn 0,1 g chế phẩm với hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 40 %* (TT) và 3 ml *nước*, lắc 3 lần, mỗi lần với 5 ml *ether* (TT). Bỏ lớp ether. Lấy 0,1 ml lớp nước, thêm dung dịch gồm 10 mg *resorcinol* (TT) hòa tan trong 3 ml *acid sulfuric* (TT), đun nóng trên cách thủy 15 min, dung dịch không được có màu. Lấy lớp nước còn lại ở trên, thêm 2 ml *nước brom* (TT), đun nóng trên cách thủy 15 min và sau đó đun đến sôi, làm nguội. Lấy 0,1 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch gồm 10 mg *resorcinol* (TT) hòa tan trong 3 ml *acid sulfuric* (TT), đun nóng trên cách thủy 15 min, màu tím xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp *methanol* và *dung dịch amoni acetat 0,5 %* (3 : 7), chuyển thành *methanol* bằng gradient tuyến tính trong 10 min, tiếp theo rửa giải bằng *methanol* (TT) trong 2 min.

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

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

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10,0 mg domperidon maleat chuẩn và 15,0 mg droperidol chuẩn trong *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm \times 4,6 mm) được nhồi *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột bằng *methanol* (TT) ít nhất 30 min, sau đó bằng thành phần pha động ban đầu ít nhất 5 min.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để chiều cao của pic chính ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thời gian lưu của domperidon maleat khoảng 6,5 min và của droperidol khoảng 7 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic domperidon maleat và pic droperidol ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ *methanol* của pha động hay chương trình thời gian cho gradient tuyến tính.

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng là *dimethylformamid*, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

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

Bỏ qua các pic thu được với mẫu trắng, pic acid maleic ở đầu sắc ký đồ và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CE) đến khi màu chuyển từ vàng cam sang xanh lá, dùng 0,2 ml *dung dịch naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 54,20 mg $C_{22}H_{24}ClN_5O_2 \cdot C_4H_4O_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn, đối kháng dopamin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN DOMPERIDON**Tabellae Domperidoni**

Là viên nén chứa domperidon maleat.

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

Hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung dịch natri acetat pH 4,7: Hòa tan 1,36 g natri acetat (TT) trong 50 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,7 bằng acid acetic loãng (TT) và thêm nước vừa đủ 100 ml.

Dung môi khai triển: Dung dịch natri acetat pH 4,7 - methanol - dicloromethan - ethyl acetat (5 : 18 : 23 : 54).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 10 mg domperidon với 10 ml hỗn hợp đồng thể tích dicloromethan (TT) và methanol (TT), lọc qua giấy lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,127 % trong hỗn hợp đồng thể tích dicloromethan (TT) và methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, sau đó phun dung dịch kali iodobismuthat (TT) và quan sát. Trong cả hai lần quan sát, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ

thích hợp với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 286 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,001 % pha trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, đã hòa tan trong mỗi viên từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, trong domperidon maleat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Nước - acetonitril - acid acetic băng - triethylamin (500 : 500 : 5 : 5).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 63,5 mg domperidon maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 25 mg domperidon vào bình định mức dung tích 50 ml, hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều, lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều, lọc.

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 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic domperidon giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ trong domperidon maleat chuẩn.

1 mg domperidon maleat tương ứng với 0,7858 mg domperidon.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn.

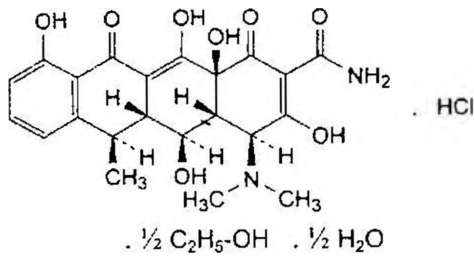
Hàm lượng thường dùng

10 mg.

DOXYCYCLIN HYDROCLORID

Doxycyclini hydrochloridum

Doxycyclin hyclat



C₂₂H₂₄N₂O₈.HCl.½C₂H₆O.½H₂O

P.t.l: 512,9

Doxycyclin hydroclorid là (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid hemimethanol hemihydrat, bán tổng hợp từ oxytetracyclin hoặc metacyclin, hoặc bằng các phương pháp khác. Chế phẩm phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % C₂₂H₂₄N₂O₈.HCl, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước và trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và carbonat.

Định tính

- A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
- B. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào khoảng 2 mg chế phẩm, màu vàng tạo thành.
- C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 2,0 đến 3,0 (Phụ lục 6.2)

Góc quay cực riêng

Từ -105° đến -120°, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Đo góc quay cực trong vòng 5 min kể từ khi pha dung dịch.

Độ hấp thụ riêng

Độ hấp thụ riêng tại bước sóng 349 nm phải từ 300 đến 335, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung

dịch thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99). Đo độ hấp thụ trong vòng 1 h kể từ khi pha dung dịch.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi pha dung dịch, tại bước sóng 490 nm (Phụ lục 4.1). Độ hấp thụ không được lớn hơn 0,07 (tính theo chế phẩm khan và không có ethanol).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Cân 60,0 g tertbutanol (TT), chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml với 200 ml nước. Thêm 400 ml dung dịch đệm phosphat pH 8,0 (TT), 50 ml dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1 % đã được điều chỉnh đến pH 8,0 với dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và 10 ml dung dịch natri edetat 4 % đã được điều chỉnh pH đến 8,0 với dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm nước vừa đủ 1000,0 ml.

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg 6-epidoxycyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

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

Dung dịch đối chiếu (5): Trộn 2,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 2,0 ml dung dịch đối chiếu (3), pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thẻ tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch đối chiếu (5).

Thời gian lưu tương đối so với doxycyclin: Tạp chất E khoảng 0,2; tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5 và tạp chất F khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa các pic của tạp chất B (metacyclin, pic thứ nhất) và tạp chất A (6-epidoxycyclin, pic thứ hai) ít nhất là 1,25; độ phân giải giữa pic của tạp chất A và của doxycyclin (pic thứ ba) ít nhất là 2,0 (điều chỉnh nồng độ của tert-butanol trong pha động nếu cần). Hệ số đối xứng của pic doxycyclin không được lớn hơn 1,25.

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

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

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

Diện tích các pic phụ khác không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,5 %).

Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (6-epidoxycyclin).

Tạp chất B: (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methylen-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (metacyclin).

Tạp chất C: (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (4-epidoxycyclin).

Tạp chất D: (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid(4-epi-6-epidoxycyclin).

Tạp chất E: Oxytetracyclin.

Tạp chất F: (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,4,4a,5,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4*H*,5*H*)-dion (2-acetyl-2-decarbamoyle-doxycyclin).

Ethanol

Phải từ 4,3 % đến 6,0 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 0,50 ml *propanol* (TT) thành 1000,0 ml với nước.

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

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

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,50 ml *ethanol* (TT) thành 100,0 ml với dung dịch chuẩn nội. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký với chiều dài 1,5 m và đường kính 4,0 mm được nhồi pha tinh *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 μm đến 180 μm).

Khí mang: *Nitrogen* dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 60 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột ở 135 °C, buồng tiêm và detector ở 150 °C.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1), (2) và dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng ethanol dựa vào tỷ số diện tích pic đáp ứng của ethanol và pic của chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu.

Khối lượng riêng của ethanol ở 20 °C là 0,790 g/ml.

Kim loại nặng

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

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Phải từ 1,4 % đến 2,8 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,20 g chế phẩm.

Tro sulphat

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 1,14 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu nào loại bỏ được nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

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

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng doxycyclin dựa vào các diện tích pic của doxycyclin thu được.

Khối lượng phân tử của $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ là 480,9.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, bảo đảm và kín.

Nhãn

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

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Nang.

NANG DOXYCYCLIN**Capsulae Doxycyclini**

Là nang cứng chứa doxycyclin hydroclorid (doxycyclin hyclat).

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

Hàm lượng doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel H*. Sau khi tráng bản mỏng, phun đều lên lớp mỏng dung dịch natri edetat 10 % đã chỉnh đến pH 9,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) (khoảng 10 ml cho một bản 100 × 200 mm). Để khô ở vị trí nằm ngang trong ít nhất 1 h. Trước khi sử dụng, hoạt hóa bản mỏng ở 110 °C trong 1 h.

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

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc tương ứng 50 mg doxycyclin với 100 ml methanol (TT) trong 1 min đến 2 min, ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan một lượng doxycyclin hydroclorid chuẩn tương ứng với 50 mg doxycyclin trong 100 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 50 mg doxycyclin hydroclorid trong 100 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt 1 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt rõ rệt.

B. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 0,5 mg doxycyclin, thêm 2 ml acid sulfuric (TT), màu vàng tạo thành.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dịch môi trường, lọc và pha loãng, nếu cần, với nước. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tiến hành so sánh với dung dịch doxycyclin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, đã hòa tan dựa vào hàm lượng của doxycyclin

trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng doxycyclin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Nước

Không được quá 8,5 % (Phụ lục 10.3).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Chuyển 2,72 g kali dihydrophosphat (TT), 0,74 g natri hydroxyd (TT), 0,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 0,4 g natri edetat (TT) vào bình định mức dung tích 1000 ml. Thêm khoảng 850 ml nước và lắc kỹ để hòa tan. Thêm 60 g tert-butanol (TT), lắc trộn đều. Thêm nước vừa đủ đến vạch, và điều chỉnh tới pH $8,0 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Lọc qua màng lọc 0,5 μ m. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần. Giảm nồng độ tert-butanol (TT) để có thời gian lưu của doxycyclin dài hơn và cải thiện sự tách biệt của doxycyclin với các tạp chất liên quan khác.

Dung môi pha loãng: Dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Chuyển khoảng 60 mg doxycyclin hydroclorid chuẩn, cân chính xác, vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha loãng, lắc siêu âm cho tới khi hòa tan hoàn toàn (khoảng 5 min), thêm dung môi pha loãng tới vạch và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 0,12 g doxycyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 75 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min, sau đó tiếp tục lắc cơ học trong 15 min. Để nguội, thêm dung môi pha loãng vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch doxycyclin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có chứa 6 mg doxycyclin trong 1 ml. Chuyển 5 ml dung dịch này vào bình định mức dung tích 25 ml, đun nóng trên nồi cách thủy trong 60 min và làm bay hơi tới khô trên một đĩa nóng, chú ý tránh để cán cháy thành than. Hòa tan cán trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT), pha loãng với dung môi pha loãng tới vạch và trộn, lọc dung dịch qua màng lọc 0,5 μ m hoặc kích thước nhỏ hơn. Sử dụng dung dịch này làm dung dịch phân giải. Dung dịch này có chứa hỗn hợp của 4-epidoxycyclin, 6-epidoxycyclin và doxycyclin. Nếu bảo quản trong tủ lạnh, dung dịch này có thể sử dụng trong vòng 14 ngày.

Chú ý: Bảo vệ các dung dịch chuẩn và thử khỏi tác động của ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 × 4,6 mm) nhồi pha tinh styren-divinylbenzen copolymer (5 - 10 μ m).

Nhiệt độ cột: 60 ± 1 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của 4-epidoxycyclin (sản phẩm phân hủy chính) là 0,4; 6-epidoxycyclin là 0,7 và doxycyclin là 1,0. Độ phân giải giữa pic 4-epidoxycyclin và pic doxycyclin không nhỏ hơn 3,0 và hệ số đối xứng cho pic doxycyclin là không quá 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic doxycyclin không quá 2,0%. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ trong khoảng thời gian bằng 1,7 lần thời gian lưu của doxycyclin và xác định diện tích các pic chính.

Tính hàm lượng doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, có trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong lọ kín hay ép trong vỉ bầm, để nơi mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

ĐỒNG SULFAT**Cupri sulfas**

$CuSO_4 \cdot 5H_2O$

P.t.l: 249,7

Chế phẩm phải chứa từ 99,0% đến 101,0% $CuSO_4 \cdot 5H_2O$

Tính chất

Bột kết tinh màu xanh lam hay tinh thể trong màu xanh lam. Dễ tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong ethanol 96%.

Định tính

A. Thêm vài giọt dung dịch amoniac 2 M (TT) vào 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch), tủa màu xanh lam tạo thành. Tủa này tan khi cho thêm dung dịch amoniac 2 M (TT) và dung dịch có màu xanh lam đậm.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

C. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml bằng nước, thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và vài giọt dung dịch bari clorid 5% (TT), tủa trắng xuất hiện.

Độ trong của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Clorid

Không được quá 0,01% (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử. Quan sát dọc theo ống nghiệm trên nền đen.

Sắt

Không được quá 0,01%.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch sắt mẫu 20 phần triệu Fe (TT), thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - butan.

Chì

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 10,0 ml nước, thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT), thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

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

Mất khối lượng do làm khô

Từ 35,0% đến 36,5% (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 250 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 50 ml nước, thêm 2 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và 3 g kali iodid (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CE), chỉ thị là 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào cuối phép chuẩn độ. 1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CE) tương đương với 24,97 mg $CuSO_4 \cdot 5H_2O$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

ĐỒNG SULFAT KHAN**Cupri sulfas anhydricus**

$CuSO_4$

P.t.l: 159,6

Chế phẩm phải chứa từ 99,0% đến 101,0% $CuSO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu xám xanh, rất hút ẩm.
 Dễ tan trong nước, khó tan trong methanol, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Thêm vài giọt dung dịch amoniac 2 M (TT) vào 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch), tủa màu xanh lam tạo thành. Tủa này tan khi cho thêm dung dịch amoniac 2 M (TT) và dung dịch có màu xanh lam đậm.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

C. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml bằng nước, thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và vài giọt dung dịch bari clorid 5 % (TT), tủa trắng xuất hiện.

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,6 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Clorid

Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử. Quan sát dọc theo ống nghiệm trên nền đen.

Sắt

Không được quá 0,015 %.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,32 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch sắt chuẩn 20 phần triệu Fe (TT), thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa acetylen - không khí nén.

Chì

Không được quá 80 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1). Tiến hành theo một trong hai phương pháp dưới đây.

Phương pháp 1

Dung dịch thử: Hòa tan 1,6 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch chì chuẩn 100 phần triệu Pb (TT), thêm 2,5 ml acid nitric không có chì (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

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

Phương pháp 2

Dung dịch thử: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid nitric 1 % [được chuẩn bị bằng cách pha loãng acid nitric không có chì (TT) trong nước khử ion] và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chì chuẩn 1000 phần triệu Pb (TT) bằng dung dịch acid nitric 1 % để thu được các dung dịch chì chuẩn có nồng độ lần lượt là 1, 2, 4 phần triệu. Sử dụng các dung dịch này để xây dựng đường chuẩn.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng bước sóng 217,0 nm trên thiết bị quang phổ hấp thụ nguyên tử được trang bị đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tính toán hàm lượng chì (theo phần triệu) trong mẫu thử dựa trên đường chuẩn thiết lập và độ hấp thụ đo được của dung dịch thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
 (0,500 g; 250 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong 50 ml nước, thêm 2 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và 3 g kali iodid (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ), chỉ thị là 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào cuối phép chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) tương đương với 15,96 mg CuSO₄.

Bảo quản

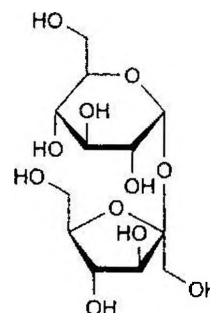
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Điều trị thiếu hụt đồng.

ĐƯỜNG TRẮNG

Saccharum



C₁₂H₂₂O₁₁

P.t.l: 342,3

Đường trắng là β-D-fructofuranosyl α-D-glucopyranosid.
 Không chứa chất phụ gia.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể trắng, gần như trắng hoặc không màu, bóng. Rất dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ethanol tuyệt đối.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid boric bão hòa lạnh - dung dịch acid acetic băng 60 % (tt/tt) - ethanol - acetone - ethyl acetat (10 : 15 : 20 : 60 : 60).

Hỗn hợp dung môi: Nước - methanol (2 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg đường trắng chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg mỗi chất chuẩn sau: Fructose, glucose, lactose và đường trắng trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên và để khô hoàn toàn các vết chấm. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký chưa bão hòa hơi dung môi đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng không khí ẩm. Phun dung dịch gồm 0,5 g *thymol* (TT) trong hỗn hợp có 5 ml *acid sulfuric* (TT) và 95 ml *ethanol 96 %* (TT). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu (1), phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 4 vết tách riêng rẽ rõ ràng.

C. Pha loãng 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch) thành 100 ml bằng nước. Lấy 5 ml dung dịch thu được thêm 0,15 ml *dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 %* (TT) mới pha và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT) mới pha. Dung dịch thu được có màu xanh lam, trong và không thay đổi khi đun sôi. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT) vào dung dịch đang nóng trên, đun sôi 1 min. Thêm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT), tủa da cam xuất hiện ngay.

Độ trong của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Điện dẫn suất

Không được quá 35 μ S \cdot cm⁻¹ ở 20 °C.

Dung dịch thử: Hòa tan 31,3 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) được pha chế từ nước cất và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Đo độ dẫn điện của dung dịch thử (C₁), khuấy nhẹ bằng máy khuấy từ trong khi đo. Đo độ dẫn điện của nước dùng

để chuẩn bị dung dịch thử (C₂). Kết quả phải ổn định, chênh lệch không quá 1 % trong 30 s.

Tính độ dẫn điện của dung dịch kiểm tra theo công thức sau: C₁ - 0,35C₂.

Góc quay cực riêng

Từ +66,3° đến +67,0° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 26,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Chỉ số màu sắc

Không được quá 45.

Hòa tan 50,0 g chế phẩm trong 50,0 ml nước, lọc qua màng lọc kích thước 0,45 μ m và loại khí. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 420 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng công đo có chiều dài ít nhất là 4 cm (Chiều dài công đo là 10 cm hoặc lớn hơn 10 cm). Tính chỉ số màu sắc theo công thức sau:

$$\frac{A \times 1000}{b \times c}$$

Trong đó:

A là độ hấp thụ ở bước sóng 420 nm;

b là chiều dài công tính bằng cm;

c là nồng độ dung dịch g/ml, tính từ chỉ số khúc xạ của dung dịch (Phụ lục 6.1) ở bảng dưới và nội suy giá trị nếu cần.

STT	n _D ²⁰	C (g/ml)
1	1,4138	0,570
2	1,4159	0,585
3	1,4179	0,600
4	1,4200	0,615
5	1,4221	0,630
6	1,4243	0,645
7	1,4264	0,661

Độ lặp lại: Sự khác nhau về độ hấp thụ giữa 2 kết quả không được quá 3.

Dextrin

Nếu chế phẩm dùng để pha dung dịch tiêm truyền thì phải thử chỉ tiêu này.

Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 8 ml nước, 0,05 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT) và 0,05 ml *dung dịch iod 0,1 M* (TT), dung dịch phải có màu vàng.

Đường khử

Cho 5 ml dung dịch S cho vào ống nghiệm dài khoảng 150 mm và có đường kính khoảng 16 mm. Thêm 5 ml nước, 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và 1,0 ml *dung dịch xanh methylen 0,1 %* (TT). Trộn đều và đặt vào bể cách thủy. Sau đúng 2 min, lấy ống nghiệm ra và quan sát dung dịch ngay. Màu xanh lam của dung dịch không

được mất hoàn toàn. Bỏ qua màu xanh ở bề mặt phản cách giữa không khí và dung dịch.

Sulfit

Không được quá 15 phần triệu tính theo SO₂.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 40 ml nước, thêm 2,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước. Lấy 10,0 ml dung dịch trên, thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 3 N (TT), 2,0 ml dung dịch fuchsin đã khử màu (TT₁) và 2,0 ml dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt). Để yên 30 min và đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 583 nm.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 76 mg natri metabisulfit (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 3,0 ml dung dịch này, thêm 4,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M và pha loãng với nước thành 100,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm ngay 1 ml dung dịch acid hydrocloric 3 N (TT), 2,0 ml dung dịch fuchsin đã khử màu (TT₁) và 2,0 ml dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt). Để yên 30 min rồi đo độ hấp thụ ở bước sóng 583 nm. *Mẫu trắng:* Lấy 10,0 ml nước và xử lý giống như dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu có màu đỏ tím rõ ràng.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.6).
(2,000 g; 105 °C; 3 h).

Nội độc tố vi khuẩn

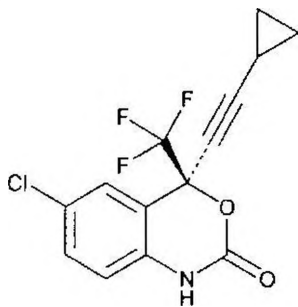
Phải ít hơn 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2). Nếu chế phẩm dùng để pha dung dịch tiêm truyền thì phải đáp ứng chỉ tiêu này.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

EFAVIRENZ

Efavirenzum



C₁₄H₉ClF₃NO₂

P.t.l: 315,7

Efavirenz là (4S)-6-cloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C₁₄H₉ClF₃NO₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi hồng. Dễ tan trong methanol, thực tế không tan trong nước.

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 efavirenz chuẩn hoặc phổ chuẩn của efavirenz. Nếu phổ thu được không phù hợp với phổ chuẩn thì lặp lại phép thử bằng cách hòa tan riêng rẽ chế phẩm và efavirenz chuẩn bằng một lượng nhỏ methanol (TT) và bay hơi đến khô, đo phổ của cần thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của efavirenz chuẩn.

B. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở mục Định lượng trong khoảng bước sóng từ 210 nm đến 300 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là methanol (TT), phổ thu được phải có cực đại ở 247 nm, độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) tại bước sóng cực đại phải từ 526 đến 574.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - acid acetic băng (90 : 10 : 3).

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

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch efavirenz chuẩn trong methanol (TT) nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng hoàn toàn ngoài không khí hoặc làm khô bằng một luồng khí mát, phát hiện vết bằng đèn tử ngoại 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ lớn.

D. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Từ -89° đến -100°, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Dùng dung dịch chế phẩm nồng độ 0,3 % trong methanol (TT) để đo.

Tạp chất liên quan

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

Các dung dịch mẫu thử sau khi pha được bảo quản tránh ánh sáng và nên dùng lọ sắc ký bằng polypropylen để tránh hiện tượng phân hủy do một số loại thủy tinh gây ra.

Pha động:

Pha động A: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,05 % - methanol (90 : 10).