

được mất hoàn toàn. Bỏ qua màu xanh ở bề mặt phân 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

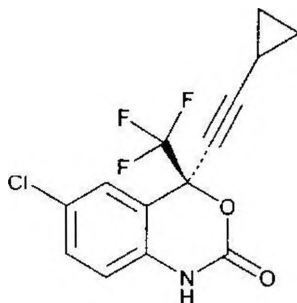
Phải ít hơn 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2). Nếu chế phẩm dùng để pha dung dịch tiêm truyền thì phải đáp ứng chỉ tiêu này.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

EFAVIRENZ

Efavirenzum



C₁₄H₉ClF₃NO₂

Pt.I: 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 cặn thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cặn 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 mức 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).

Pha động B: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,05 % - methanol (10 : 90).

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp đồng thể tích acetonitril - nước.

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

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng tiếp 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1 mg tạp chất B chuẩn của efavirenz trong 10 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 25 ml với cùng dung môi. Hòa tan 1 mg efavirenz chuẩn trong 10 ml dung dịch thu được.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel được biến đổi hóa học gắn với nhóm cyanopropylsilyl (cột nitril, 3,5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 35 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 16	60 → 50	40 → 50	Gradient tuyến tính
16 - 23	50 → 35	50 → 65	Gradient tuyến tính
23 - 28	35 → 30	65 → 70	Gradient tuyến tính
28 - 29	30 → 20	70 → 80	Gradient tuyến tính
29 - 31	20	80	Đẳng dòng
31 - 32	20 → 60	80 → 40	Trở về tỷ lệ ban đầu
32 - 40	60	40	Cân bằng lại cột

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu của efavirenz khoảng 20 min, thời gian lưu tương đối của tạp chất B so với efavirenz là khoảng 0,9. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic efavirenz ít nhất bằng 3.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %); diện tích của bất kỳ pic nào khác ngoài pic chính và pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %) và không được có quá 3 pic phụ như vậy có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Tổng diện tích của các pic tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu

(0,8 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-[4-cloro-2-[(1*S*)-3-cyclopropyl-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)prop-2-ynyl]phenyl]-4-methoxybenzamid,

Tạp chất B: (4*S*)-6-cloro-4-[(1*E*)-2-cyclopropylethenyl]-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on,

Tạp chất C: (4*S*)-6-cloro-4-(pent-1-ynyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on,

Tạp chất D: (4*S*)-6-cloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on,

Tạp chất E: (2*S*)-2-(2-amino-5-clorophenyl)-4-cyclopropyl-1,1,1-trifluorobut-3-yn-2-ol,

Tạp chất F: 6-cloro-2-cyclopropyl-4-(trifluoromethyl)quinolin,

Tạp chất G: (4*S*)-6-cloro-4-[2-(2-methylcyclopropyl)ethynyl]-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on (hỗn hợp của 4 đồng phân lập thể),

Tạp chất H: methyl [4-cloro-2-[(1*S*)-3-cyclopropyl-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)prop-2-ynyl]phenyl]carbamát,

Tạp chất I: (2*S*)-2-[5-cloro-2-[[4-(methoxyphenyl)methyl]amino]phenyl]-4-cyclopropyl-1,1,1-trifluorobut-3-yn-2-ol,

Tạp chất J: (2*R,S*,4*S*)-6-cloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6). (1,000 g, 105 °C, 4 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Cân chính xác khoảng 25 mg chế phẩm hòa tan trong methanol (TT) và thêm methanol (TT) vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 247 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là methanol (TT). Tính hàm lượng efavirenz, C₁₄H₉ClF₃NO₂, lấy giá trị A (1 %, 1 cm) ở 247 nm là 550.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng retrovirus.

Chế phẩm

Viên nén, nang, sirô.

NANG EFAVIRENZ**Capsulae Efavirenti**

Là nang cứng chứa efavirenz.

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

Hàm lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang, tương ứng với khoảng 0,05 g efavirenz, với 100 ml *methanol* (TT), lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 50 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm phải phù hợp với phổ của dung dịch efavirenz chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cảnh khuây.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch *natri lauryl sulfat* 1 %.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ efavirenz khoảng 0,01 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg efavirenz chuẩn, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol* (TT) để hòa tan và thêm môi trường hòa tan đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 247 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ trong efavirenz chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0, pha động, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và điều kiện sắc ký: Chuẩn bị như mục Định lượng.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc đồ trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic efavirenz.

Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 1,0 %, tổng các tạp chất không được quá 2,0 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Tính hàm lượng từng tạp chất dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử so với tổng diện tích các pic đáp ứng trên sắc đồ của dung dịch thử.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Hòa tan 8,6 g *amoni dihydrophosphat* (TT) trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH $3,0 \pm 0,05$ bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động: *Acetonitril* - *dung dịch đệm phosphat pH 3,0* (50 : 50).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng efavirenz chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ efavirenz khoảng 1,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 60 mg efavirenz vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 252 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic efavirenz không được nhỏ hơn 6000; hệ số đối xứng của pic efavirenz không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic efavirenz từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic efavirenz thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ trong efavirenz chuẩn.

Bảo quản

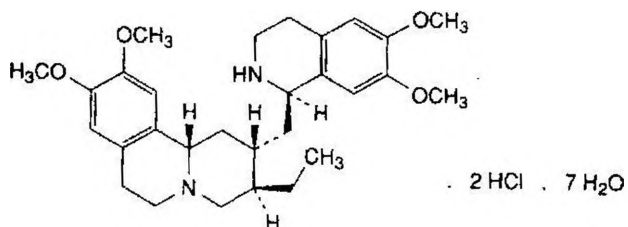
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg và 200 mg.

EMETIN HYDROCLORID*Emetini hydrochloridum* $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 7H_2O$

P.t.l.: 679,7

Emetin hydroclorid là (2*S*,3*R*,11*bS*)-2-[[*(1R)*-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]methyl]-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]quinolizin dihydroclorid heptahidrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng nhạt.

Đễ tan trong nước và ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D và E.

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

B. Trong mục thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc huỳnh quang và kích thước với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml dung dịch hydrogen peroxyl 10 thể tích (TT), thêm 1 ml acid hydrocloric (TT) và đun nóng, có màu da cam xuất hiện.

D. Rắc khoảng 5 mg chế phẩm lên bề mặt của 1 ml dung dịch amoni molybdat 0,5 % trong acid sulfuric đậm đặc (TT), xuất hiện màu xanh sáng.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu đối chiếu V₅ hay VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 10 ml với nước không có carbon dioxyd (TT), pH của dung dịch thu được phải từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +16° đến +19°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 1,250 g chế phẩm đã làm khô trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dùng dung dịch thu được để đo.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cloroform - 2-methoxyethanol - methanol - nước - diethylamin (200 : 40 : 10 : 4 : 1).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng, pha trong dung môi là methanol (TT) chứa 1 % (theo thể tích) dung dịch amoniac 2 M (TT).

Dung dịch thử: Chứa 0,5 mg chế phẩm trong 1 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Chứa 0,01 mg isoemetin hydrobromid chuẩn trong 1 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,01 mg cephaelin hydroclorid chuẩn trong 1 ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Chứa 0,5 mg emetin hydroclorid chuẩn trong 1 ml.

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

Dung dịch đối chiếu (5): Thêm 1 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1 ml dung dịch đối chiếu (2) vào 1 ml dung dịch đối chiếu (3).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (3), (4) và 30 μl dung dịch đối chiếu (5). Sau khi triển khai được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng để khô ngoài không khí đến khi bay hết hơi dung môi. Phun dung dịch iod 0,5 % trong cloroform, sấy bản mỏng ở 60 °C trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết của isoemetin và cephaelin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được đậm màu hơn các vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và (2) (2,0 %) và bất kỳ một vết phụ nào khác cũng không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (5) có 3 vết tách riêng rõ rệt.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 15,0 % đến 19,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 g, 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và 50 ml ethanol 96 % (TT). Tiến hành chuẩn độ bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Đọc thể tích của dung dịch chuẩn độ đã tiêu thụ giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương 27,68 mg $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

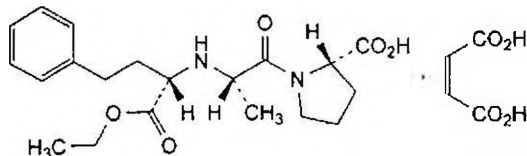
Trị giun sán.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

ENALAPRIL MALEAT

Enalaprili maleas



$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 492,5

Enalapril maleat là acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic (*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng. Điểm chảy khoảng 144 °C (Phụ lục 6.7).

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

pH

Từ 2,4 đến 2,9 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -48° đến -51°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm A: Hòa tan 2,8 g natri dihydrophosphat monohydrat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch đệm B: Hòa tan 2,8 g natri dihydrophosphat monohydrat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến

pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm B (50 : 950).

Pha động B: Dung dịch đệm B - acetonitril (TT₁) (340 : 660).

Dung môi hòa tan: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm A (50 : 950).

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg enalapril chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của enalapril (chứa tạp chất B, C, D, E và H) có trong một lọ chuẩn vào 1,0 ml dung môi hòa tan.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,1 mm) được nhồi pha tinh styren-divinylbenzen copolymer (5 μm).

Nhiệt độ cột: 70 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau (có thể điều chỉnh nếu cần):

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	95 → 40	5 → 60
20 - 25	40	60

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của enalapril và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B, C, D, E và H. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với enalapril (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,1; tạp chất H khoảng 1,3; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 10; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic enalapril.

Giới hạn:

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) (1,0 %).

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoic.

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

Tạp chất D: Ethyl (2S)-2-[[[(3S,8aS)-3-methyl-1,4-dioxo-octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

Tạp chất E: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-3-phenyl-1-[(2-phenylethoxy)carbonyl]propyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất F: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(butoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất G: Acid (2S)-2-[[[(1S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoic.

Tạp chất H: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất I: 1H-imidazol.

Kim loại nặng

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 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 0,100 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Lấy điểm kết thúc của phép chuẩn độ tại bước nhảy thứ hai trên đường cong chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 16,42 mg C₂₀H₂₈N₂O₅.C₄H₄O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tác nhân ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ENALAPRIL

Tabellae Enalaprili

Là viên nén chứa enalapril 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 enalapril maleat, C₂₀H₂₈N₂O₅.C₄H₄O₄, 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: Butan-1-ol - nước - acid acetic băng (60 : 25 : 15).

Dung dịch hiện màu: Hòa tan 0,85 g bismuth nitrat base (TT) trong hỗn hợp 10 ml acid acetic băng (TT) và 40 ml nước. Trộn đồng thể tích của dung dịch thu được và dung dịch kali iodid 40 %. Pha loãng 10 thể tích hỗn hợp này với 20 thể tích acid acetic băng (TT) và 70 thể tích nước ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg enalapril maleat, thêm 10 ml ethanol 90 % (TT), lắc trong 10 min, ly tâm. Sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch enalapril maleat chuẩn 0,2 % trong ethanol 90 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun dung dịch hiện màu, rồi phun tiếp dung dịch hydrogen peroxyd loãng (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A, pha động, dung dịch thử, dung dịch phân giải và các điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch A.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mục Định lượng. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với enalaprilat không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu; diện tích của pic tương ứng với enalapril diketopiperazin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ enalapril maleat khoảng 0,00028 %. Pha dung dịch enalapril maleat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,00028 %. Tiến hành sắc ký như mô tả trong mục Định lượng. Tính hàm lượng enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Dung dịch A: Hòa tan 1,56 g natri dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh pH tới 2,2 với acid phosphoric (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch A (25 : 75).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg enalapril maleat, thêm 50 ml dung dịch A, lắc siêu âm trong 15 min, lắc cơ học thêm 30 min nữa và thêm dung dịch A vừa đủ 100 ml. Tiếp tục lắc siêu âm dung dịch thu được thêm 15 min nữa, sau đó lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch chuẩn gốc enalaprilat: Dung dịch enalaprilat chuẩn nồng độ 0,1 mg/ml trong nước.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 10 mg enalapril chuẩn, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml trong dung dịch A, lắc siêu âm 15 min. Để nguội, thêm 1,0 dung dịch chuẩn gốc enalaprilat và thêm dung dịch A vừa đủ đến định mức. Dung dịch thu được có nồng độ enalapril maleat 0,1 mg/ml và enalaprilat 0,001 mg/ml.

Dung dịch enalapril diketopiperazin: Cho khoảng 20 mg enalapril maleat chuẩn vào cốc dung tích 100 ml sao cho tạo thành khối ở đáy cốc. Đặt cốc lên bếp đun nóng đến khi mẫu có màu vàng, lấy cốc ra để nguội (chú ý không để mẫu có màu nâu). Thêm 50 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm để hòa tan.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1 ml dung dịch enalapril diketopiperazin thành 50 ml với dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của các pic lần lượt như sau: acid maleic 0,3; enalaprilat 0,5; enalapril 1,0 và enalapril diketopiperazin

là 1,5. Hệ số phân giải giữa pic enalapril và pic enalapril diketopiperazin không dưới 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng tính trên pic enalapril không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic enalapril từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic enalapril thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ của enalapril maleat chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

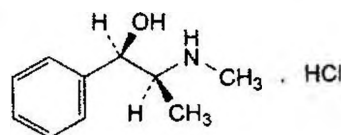
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

5 mg; 10 mg; 20 mg.

EPHEDRIN HYDROCLORID

Ephedrini hydrochloridum



$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

P.t.l: 201,7

Ephedrin hydrochlorid là (1R,2S)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol hydrochlorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 219 °C (Phụ lục 6.7).

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Hệ dung môi: Metylen clorid - amoniac - 2-propanol (5 : 15 : 80).

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó phun dung dịch ninhydrin (TT) lên và sấy ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

D. Lấy 0,1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 1 ml nước, 0,2 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT) và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT) dung dịch sẽ có màu tím. Lắc dung dịch thu được với 2 ml methylen clorid (TT). Lớp dưới (lớp dung môi) có màu xám đậm và lớp trên (lớp nước) có màu xanh.

E. Lấy 5 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 5 ml nước, dung dịch phải cho phản ứng A của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,00 g chế phẩm trong nước cất và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Dung dịch thu được có màu vàng. Thêm 0,4 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ), dung dịch thu được phải có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ -33,5° đến -35,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Pha loãng 12,5 ml dung dịch S thành 25,0 ml bằng nước để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni acetat 1,16 % được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid acetic băng (6 : 94).

Dung dịch thử: Hòa tan 75 mg chế phẩm vào pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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 5 mg chế phẩm và 5 mg pseudoephedrin hydroclorid chuẩn vào pha động và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm \times 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh phenylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (3 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 257 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với ephedrin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B (pseudoephedrin) khoảng 1,1; tạp chất A khoảng 1,4.

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

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,4.

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (-)-(1R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-on.

Tạp chất B: (1S,2S)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol (pseudoephedrin).

Sulfat

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 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 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,17 mg $C_{10}H_{15}NO.HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chủ vận beta-adrenergic.

Chế phẩm

Cồn thuốc, thuốc nhỏ mũi, viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM EPHEDRIN HYDROCLORID

Injectio Ephedrini hydrochloridi

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

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

Hàm lượng của ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,1 g ephedrin hydroclorid thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M*, chiết 2 lần mỗi lần với 20 ml *cloroform (TT)* và bỏ lớp cloroform. Kiểm hóa lớp nước với *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và chiết 2 lần mỗi lần với 30 ml hỗn hợp 3 thể tích *cloroform (TT)* và 1 thể tích *ethanol (TT)*. Làm khan dịch chiết với *natri sulfat khan (TT)*. Lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô ở áp suất 2 kPa. Đun nóng nhẹ để đuổi hết dung môi. Phô hấp thụ hồng ngoại của cần (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của ephedrin.

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

pH

4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Propan-2-ol - amoniac đậm đặc - cloroform (80 : 15 : 5)

Dung dịch thử (1): Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với nước để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,5 %.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) thành 5 thể tích với *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) thành 200 thể tích với *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm 20 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí rồi phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)*, sau đó làm nóng ở 100 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ thu được, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1), không kể các vết có màu sáng hơn màu nền của lớp mỏng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch *dioctyl natri sulfosuccinat 0,005 M* trong hỗn hợp 65 thể tích *methanol (TT)*, 35 thể tích nước và 1 thể tích *acid acetic băng (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol 65 %*.

Dung dịch thử: Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với *methanol 80 %* để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,1 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm \times 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (10 μ m) (Nucleosil C18 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 263 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{15}NO.HCl$ trong ephedrin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giống thần kinh giao cảm.

Nồng độ thường dùng

1 %.

VIÊN NÉN EPHEDRIN HYDROCLORID

Tabellae Ephedrini hydrochloridi

Là viên nén chứa ephedrin 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 ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, từ 92,5% đến 107,5% so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc 1 lượng bột viên có chứa 0,1 g ephedrin hydroclorid với 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lọc, rửa dịch lọc 2 lần, mỗi lần 20 ml *cloroform (TT)* và bỏ lớp cloroform. Kiểm hóa lớp nước với *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần 30 ml hỗn hợp 3 thể tích *cloroform (TT)* và 1 thể tích *ethanol (TT)*. Làm khan hỗn hợp dịch chiết với *natri sulfat khan (TT)*. Lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khi còn một thể tích nhỏ ở áp suất 2 kPa. Sử dụng 0,3 g *kali bromid (TT)* để chuẩn bị đĩa, thấm dịch cloroform thu được lên bề mặt của đĩa và làm nóng ở 50 °C trong 2 min. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ephedrin.

B. Trong mục thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Nghiền một lượng bột viên có chứa 0,4 g ephedrin hydroclorid với 2 lần, mỗi lần 10 ml *cloroform* (TT) và bỏ lớp *cloroform*. Ngâm cặn còn lại với 30 ml *ethanol* 96 % (TT) nóng trong 20 min. lọc, làm bay hơi dịch lọc tới khô trên nồi cách thủy và sấy khô cặn ở 80 °C. Hòa tan khoảng 10 mg cặn trong 1 ml *nước* và thêm 0,1 ml *dung dịch đồng sulfat* 10 % (TT), sau đó thêm 1 ml *natri hydroxyd* 5 M (TT), màu tím được tạo thành. Thêm 1 ml *ether* (TT) và lắc, lớp *ether* có màu tím đỏ và lớp *nước* có màu xanh.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel* G.

Dung môi khai triển: *Propan-2-ol* - *amoniac* đậm đặc - *cloroform* (80 : 15 : 5).

Dung dịch thử (1): Chiết một lượng bột viên có chứa 0,1 g ephedrin hydroclorid với 5 ml *methanol* (TT) và lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) tới 10 thể tích với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) tới 200 thể tích với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Ephedrin hydroclorid chuẩn 0,2 % trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng trong không khí rồi phun *dung dịch ninhydrin* 0,2 % (TT), sau đó làm nóng ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1), không kể các vết có màu sáng hơn màu nền của bản mỏng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch dioctyl natri sulfosuccinat* 0,005 M trong hỗn hợp gồm 65 thể tích *methanol* (TT), 35 thể tích *nước* và 1 thể tích *acid acetic* băng (TT).

Dung dịch chuẩn: *Dung dịch ephedrin hydroclorid* chuẩn 0,1 % trong *methanol* 60 %.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ephedrin hydroclorid, lắc với 30 ml *methanol* (TT) trong 10 phút. Lọc qua giấy lọc sợi thủy tinh (Whatman GF/C là phù hợp) vào một bình định mức 50 ml, rửa giấy lọc bằng *nước*, chuyển *nước* rửa vào trong bình định mức và thêm *nước* tới định mức, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Nucleosil C18 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 263 nm.

Tốc độ dòng: 2 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 ephedrin hydroclorid, C₁₀H₁₅NO.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, *dung dịch chuẩn* và hàm lượng C₁₀H₁₅NO.HCl trong ephedrin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giống thần kinh giao cảm.

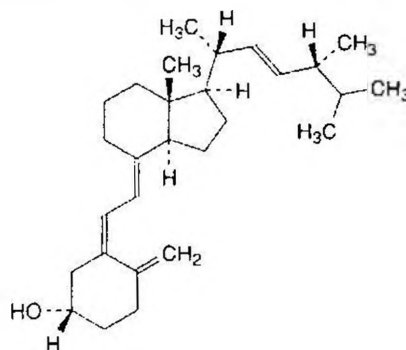
Hàm lượng thường dùng

10 mg.

ERGOCALCIFEROL

Ergocalciferolum

Calciferol, vitamin D₂



C₂₈H₄₄O

P.t.l: 396,7

Ergocalciferol là (5Z,7E,22E)-9,10 secoergosta-5,7,10(19), 22-tetraen-3β-ol, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C₂₈H₄₄O.

Tính chất

Tinh thể trắng hoặc hầu như trắng, hoặc bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, nhạy cảm với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Trong *dung dịch* phụ thuộc vào nhiệt độ và thời gian có thể xảy ra hiện tượng đồng phân hóa trở lại, tạo thành pre-ergocalciferol.

Đễ tan trong *ethanol* 96 %, tan trong dầu béo, thực tế không tan trong *nước*.

Dung dịch trong *dung môi* bay hơi không bền nên cần dùng ngay.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C.

Nhóm II: A, C.

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

B. Trong phần Ergosterol, vết chính trên sắc ký đồ của *dung dịch thử* phải tương tự vết trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu* (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Điểm chảy 112 °C đến 117 °C (Phụ lục 6.7), khi xác định không cần tán thành bột và sấy khô.

Góc quay cực riêng

Từ +103° đến +107° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan nhanh không làm nóng 0,200 g chế phẩm trong ethanol không có aldehyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi, đo trong vòng 30 min, dùng ống 2 dm.

Ergosterol

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - ether không có peroxyd (1 : 1), hỗn hợp này có chứa 0,01 % butylhydroxy toluen (TT).

Dung môi hòa tan: Ethylen clorid (TT) có chứa 1,0 % squalan (TT) và 0,01 % butyl-hydroxytoluen (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g ergocalciferol chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 2 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg ergosterol chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

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

Tất cả các dung dịch trên chỉ pha trước khi dùng.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, riêng dung dịch đối chiếu (3) chấm 20 µl. Triển khai sắc ký ngay, trong điều kiện tránh ánh sáng đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun 3 lần dung dịch thuốc thử antimony trichlorid (TT). Quan sát sắc ký đồ trong 3 min đến 4 min sau khi phun. Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử ban đầu có màu vàng da cam, sau đó trở thành nâu. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết có màu tím nào dưới vết chính (tương ứng với ergosterol và xuất hiện chậm hơn) thì không được đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Trong sắc ký đồ của dung dịch thử, ngoài các vết tương ứng với các vết trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) không được phép có các vết khác. Phép thử chỉ có giá trị khi trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách nhau rõ ràng.

Tạp chất khử

Không được quá 20 phần triệu.

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong ethanol không có aldehyd (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,5 ml dung dịch tetrazolium xanh 0,5 % trong ethanol không có aldehyd và 0,5 ml dung dịch tetramethylamoni hydroxyd loãng (TT). Để yên đứng 5 min và thêm 1,0 ml acid acetic băng (TT). Song song chuẩn bị dung dịch đối chiếu như trên với 10,0 ml dung dịch có chứa 0,2 µg hydroquinon trong 1 ml ethanol không có aldehyd (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch thử được ở trên ở bước sóng 525 nm. Mẫu trắng là 10,0 ml ethanol

không có aldehyd (TT) và được xử lý tương tự như mẫu thử. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Tiến hành định lượng càng nhanh càng tốt, tránh ánh sáng quang hóa và không khí.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hexan - pentanol (997 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml toluen (TT) không làm nóng rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cũng được chuẩn bị theo cách trên nhưng dùng 10,0 mg ergocalciferol chuẩn thay cho chế phẩm.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 0,5 g coledalciferol chuẩn dùng cho phép thử hiệu năng trong 2 ml toluen (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động, đun hồi lưu trong cách thủy ở 90 °C trong 45 min rồi làm lạnh.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi silica gel thích hợp (5 đến 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Cách tiến hành:

Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch phân giải và ghi sắc ký đồ, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic coledalciferol lớn hơn 50 % độ cao của thang đo. Tiêm tất cả 6 lần. Khi các sắc ký đồ ghi được trong những điều kiện đã mô tả, các thời gian lưu tương đối là khoảng 0,4 đối với pre-coledalciferol, 0,5 đối với trans-coledalciferol và 1,0 đối với coledalciferol. Độ lệch chuẩn tương đối của coledalciferol không được lớn hơn 1 % và hệ số phân giải đối với pre-coledalciferol và trans-coledalciferol không được nhỏ hơn 1,0. Nếu cần thiết thì điều chỉnh tỷ lệ các thành phần và tốc độ dòng của pha động để đạt được độ phân giải trên.

Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch chuẩn và ghi sắc ký đồ, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao pic ergocalciferol lớn hơn 50 % độ cao của thang đo.

Tiêm cùng thể tích dung dịch thử và ghi sắc ký đồ.

Tính hàm lượng phần trăm của C₂₈H₄₄O từ biểu thức:

$$\frac{100 \times W_2 \times S_1}{W_1 \times S_2}$$

trong đó:

W₁ là khối lượng tính bằng mg của chế phẩm có trong dung dịch thử;

W₂ là khối lượng tính bằng mg của ergocalciferol chuẩn trong dung dịch chuẩn;

S₁ là diện tích pic (hoặc chiều cao) của ergocalciferol trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

S₂ là diện tích pic (hoặc chiều cao) của ergocalciferol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Ergocalciferol cần được bảo quản trong đồ đựng kín chứa khí nitơ, tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, lượng thuốc trong lọ kín khi mở ra cần được sử dụng ngay.

Loại thuốc

Vitamin D.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ERGOCALCIFEROL

Tabellae Ergocalciferoli

Là viên nén chứa ergocalciferol.

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 ergocalciferol, C₂₈H₄₄O, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Nghiền một lượng bột viên chứa khoảng 0,5 mg ergocalciferol với 10 ml *cloroform* (TT) và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,3 ml *anhydrid acetic* (TT) và 0,1 ml *acid sulfuric* (TT), lắc mạnh. Xuất hiện màu đỏ tươi, chuyển nhanh sang tím, lam, rồi lục.

B. Trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic ergocalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

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

Pha động: Hexan - pentan-1-ol (992 : 8).

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch ergocalciferol chuẩn trong hexan (TT) có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch thử: Đối với viên hàm lượng lớn hơn 0,25 mg, lấy 1 viên, thêm 4 ml nước, lắc siêu âm cho đến khi viên rã hoàn toàn. Thêm 12 ml *dimethyl sulfoxid* (TT) lắc đều, chiết với 100 ml hexan (TT) bằng cách lắc cơ học 30 min. Ly tâm lớp hexan và sử dụng dịch trong ở trên. Đối với viên có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 mg cũng tiến hành như trên nhưng dùng 2 ml nước, 6 ml *dimethyl sulfoxid* (TT) và chiết với 25 ml hexan (TT).

Dung dịch phân giải: Hòa tan (không đun nóng) 50,0 mg colecalciferol chuẩn trong 10 ml *toluen* (TT), pha loãng thành 100,0 ml với pha động, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với pha động, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, đun nóng 60 min dưới sinh hàn ngược với luồng khí nitrogen trong cách thủy. Để nguội, pha loãng thành 50,0 ml với pha động, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 μm) (Partisil là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min

Cách tiến hành:

Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch phân giải và ghi lại sắc ký đồ. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic colecalciferol lớn hơn 50 % thang đo. Trên sắc ký đồ thu được với các điều kiện sắc ký đã mô tả, thời gian lưu tương đối so với colecalciferol là 0,4 cho precolecalciferol, 0,5 cho *trans*-colecalciferol. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic precolecalciferol và *trans*-colecalciferol ít nhất là 1,0. Nếu cần, điều chỉnh thành phần pha động và tốc độ dòng để thu được độ phân giải đạt yêu cầu.

Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch chuẩn. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic ergocalciferol lớn hơn 50 % thang đo. Tiêm cùng một thể tích dung dịch thử. Tính hàm lượng ergocalciferol, C₂₈H₄₄O, trong mỗi viên, dựa vào chiều cao của pic ergocalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₈H₄₄O trong ergocalciferol chuẩn.

1 μg ergocalciferol tương ứng với 40 IU vitamin D.

Định lượng

Hàm lượng ergocalciferol trong viên là hàm lượng trung bình của 10 viên thu được trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

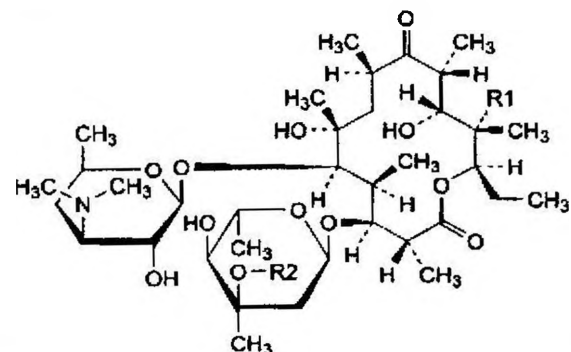
Vitamin D.

Hàm lượng thường dùng

1,25 mg.

ERYTHROMYCIN

Erythromycinum



Erythromycin	Công thức phân tử	R1	R2	P.t.l
A	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃	OH	CH ₃	734
B	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₂	H	CH ₃	718
C	C ₃₆ H ₆₅ NO ₁₃	OH	H	720

Erythromycin là một hỗn hợp các kháng sinh họ macrolid được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Streptomyces erythreus*, thành phần chính là (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[(3,4,6-trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xyl-o-hexo-pyra-nosyl)-oxy] oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A).

Hàm lượng: Tổng hàm lượng của erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C từ 93,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Erythromycin B: Không quá 5,0 %

Erythromycin C: Không quá 5,0 %.

Tính chất

Bột màu trắng hay hơi vàng hoặc tinh thể không màu hay màu hơi vàng, hơi hút ẩm.

Ít tan trong nước (độ tan giảm đi khi nhiệt độ tăng), dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của erythromycin chuẩn. Bỏ qua vùng từ 1980 cm^{-1} đến 2050 cm^{-1} . Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt 50 mg chế phẩm và 50 mg erythromycin chuẩn trong 1,0 ml methylen clorid (TT), sấy ở 60 °C ở áp suất không quá 670 Pa trong 3 h, ghi phổ mới các cần thu được.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Trộn hỗn hợp 2-propanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã được điều chỉnh đến pH 9,6 bằng amoniac - ethyl acetat (4 : 8 : 9). Để ổn định và lấy lớp trên.

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg spiramycin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên.

Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí, sau đó phun lên bản mỏng dung dịch anisaldehyd trong ethanol (TT), sấy ở 110 °C trong 5 min.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và vị trí, màu sắc phải khác với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

C. Lấy khoảng 5 mg chế phẩm, thêm 5 ml dung dịch xanthydrol 0,02 % trong một hỗn hợp gồm acid hydrochloric-acid acetic (1 : 99), đun nóng trên cách thủy, màu đỏ sẽ xuất hiện.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric 7 M (TT) và để yên 10 min đến 20 min, màu vàng sẽ xuất hiện.

Góc quay cực riêng

Từ -71° đến -78°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành đo góc quay cực riêng của dung dịch ít nhất 30 min sau khi chuẩn bị.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 50 ml dung dịch dikali hydrophosphat 3,5 % được điều chỉnh tới pH $9,0 \pm 0,05$ bằng acid phosphoric loãng (TT), thêm 400 ml nước, 165 ml 2-methyl-2-propanol (TT), 30 ml acetonitril (TT) và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Dung môi hòa tan: Hỗn hợp methanol - dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (1 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg N-demethyl-erythromycin A chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2). Thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 25,0 ml với dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (5): Chuyển 40 mg erythromycin A chuẩn vào một chén thủy tinh và dàn đều thành một lớp bột dày không quá 1 mm. Sấy ở 130 °C trong 4 h. Để nguội và pha trong dung môi hòa tan thành 10 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) pha tĩnh là styren-divinylbenzen copolymer (TT) dùng cho sắc ký (8 μm) với kích thước lỗ xốp 100 nm, nhiệt độ cột 70 °C (đặt cột và ít nhất một phần ba dây dẫn trước cột trong nồi cách thủy).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl .

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3), (4) và (5).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của pic erythromycin A.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (thời gian lưu khoảng 15 min) của tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,45; erythromycin C khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; erythromycin B khoảng 1,8 và tạp chất E khoảng 4,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất B và erythromycin C ít nhất là 0,8; độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất B và erythromycin A ít nhất là 5,5. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ của 2-methyl-2-propanol trong pha động hay giảm tốc độ dòng xuống còn 1,5 ml hay 1,0 ml/min.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng (dung dịch đối chiếu (5) để xác định các tạp chất): Tạp chất E là 0,09 và tạp chất F là 0,15.

Diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, của từng tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (3,0 %).

Tổng các tạp chất không được lớn hơn 2,3 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (7,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) (0,06 %), các pic tương ứng với erythromycin B và erythromycin C.

Ghi chú:

Tạp chất A: Erythromycin F.

Tạp chất B: N-demethylerythromycin A.

Tạp chất C: Erythromycin E.

Tạp chất D: Anhydroerythromycin A.

Tạp chất E: Erythromycin A enol ether.

Tạp chất F: Pseudoerythromycin A enol ether.

Thiocyanat

Không được quá 0,3 %.

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

Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 1,0 ml dung dịch sắt (III) clorid 9 % thành 50,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g (m g) chế phẩm trong 20 ml methanol (TT), thêm 1,0 ml dung dịch sắt (III) clorid 9 % và pha loãng thành 50,0 ml với methanol (TT).

Chuẩn bị hai dung dịch đối chiếu riêng rẽ:

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,100 g kali thiocyanat (TT) đã sấy ở 105 °C trong 1 h trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch gốc này thành 50,0 ml với methanol (TT). Lấy 5,0 ml dung dịch trên, thêm 1,0 ml dung dịch sắt (III) clorid 9 % và pha loãng thành 50,0 ml với methanol (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của từng dung dịch đối chiếu (D_1 , D_2) và dung dịch thử (D) ở bước sóng cực đại khoảng 492 nm.

Giá trị phù hợp:

$$S = \left(\frac{D_1}{m_1} \right) \times \left(\frac{m_2}{D_2} \right)$$

Trong đó: m_1 , m_2 là khối lượng tính theo gam của kali thiocyanat được dùng để chuẩn bị các dung dịch đối chiếu tương ứng.

Phép thử chỉ có giá trị khi S từ 0,985 đến 1,015.

Tính hàm lượng % của thiocyanat theo công thức sau:

$$\left(\frac{58,08}{97,18} \right) \times \left(\frac{D}{m} \right) \times (0,5) \times \left[\left(\frac{m_1}{D_1} \right) + \left(\frac{m_2}{D_2} \right) \right]$$

58,08 là khối lượng phân tử của phần thiocyanat.

97,18 là khối lượng phân tử của kali thiocyanat.

Nước

Không quá 6,5 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,200 g chế phẩm. Sử dụng dung dịch imidazol 10 % trong methanol khan làm dung môi hòa tan.

Tro sulfat

Không quá 0,2 % (Phụ lục 9.9).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm 6 lần dung dịch đối chiếu (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A không lớn hơn 1,2 %.

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

Tính hàm lượng % của erythromycin A trong dung dịch thử dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng % của erythromycin B và erythromycin C trong dung dịch thử dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, viên bao, thuốc tiêm, thuốc mỡ tra mắt, dung dịch bôi ngoài, kem bôi ngoài.

VIÊN NÉN ERYTHROMYCIN**Tabellae Erythromycini**

Là viên nén bao tan trong ruột chứa erythromycin.

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

Hàm lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g erythromycin với 5 ml cloroform (TT) (nếu bột viên có màu, lắc thêm cùng than hoạt), lọc lấy dịch lọc và bốc hơi đến khô. Phổ hồng ngoại của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại của erythromycin chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml acetone (TT), lắc kỹ và thêm 2 ml acid hydrochloric

đậm đặc (TT). Xuất hiện màu vàng cam, rồi chuyển sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml *cloroform (TT)* và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp *cloroform* có màu tím.

Độ rã

Chế phẩm phải đáp ứng phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột (Phụ lục 11.7), nhưng thời gian thử trong môi trường acid là 60 min.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng

Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ và thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch.

Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng của erythromycin, C₃₇H₆₇NO₁₃, trong viên. 1000 IU tương ứng với 1 mg C₃₇H₆₇NO₁₃.

Bảo quản

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

Loại thuốc

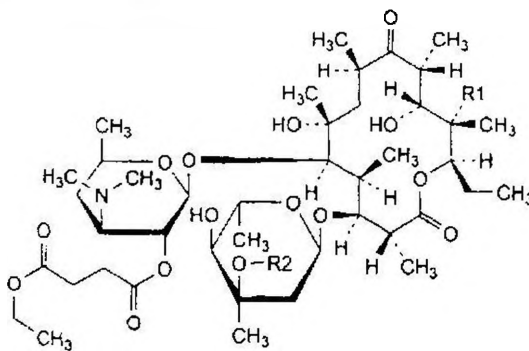
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

ERYTHROMYCIN ETHYL SUCCINAT

Erythromycini ethyl succinas



Thành phần ethyl succinat	Công thức phân tử	R1	R2	P.t.l
Erythromycin A	C ₄₃ H ₇₅ NO ₁₆	OH	CH ₃	862
Erythromycin B	C ₄₃ H ₇₅ NO ₁₅	H	CH ₃	846
Erythromycin C	C ₄₂ H ₇₃ NO ₁₆	OH	H	848
C ₄₃ H ₇₅ NO ₁₆				P.t.l: 862,0

Erythromycin ethyl succinat chứa thành phần chính là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11, 13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-2-*O*-(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A ethylsuccinat).

Hàm lượng

Tổng hàm lượng erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C không được ít hơn 78,0 % tính theo chế phẩm khan.

Erythromycin B: Không được quá 5,0 % tính theo chế phẩm khan.

Erythromycin C: Không được quá 5,0 % tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol và methanol.

Định tính

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

Góc quay cực riêng

Từ -70° đến -82°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi, đo góc quay cực sau ít nhất 30 min kể từ khi chuẩn bị dung dịch thử.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 50 ml dung dịch *dikali hydrophosphat 3,5 %* đã được điều chỉnh pH đến 8,0 bằng dung dịch *acid phosphoric 10 % (TT)*, thêm 400 ml nước, 165 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 30 ml *acetonitril (TT)*, pha loãng thành 1000 ml bằng nước. Lọc và đuổi khí.

Dung dịch thủy phân: Dung dịch *dikali hydrophosphat 2,0 %* được điều chỉnh pH đến 8,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,115 g chế phẩm trong 25 ml *methanol (TT)*, thêm 20 ml dung dịch thủy phân, trộn đều và để yên ở nhiệt độ phòng trong ít nhất 12 h. Pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch thủy phân.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với dung dịch thủy phân.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong 50 ml *methanol (TT)*. Thêm 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch thủy phân.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2 mg N-demethyl-erythromycin A chuẩn (tạp chất B) trong 20 ml dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *methanol* (TT) và dung dịch thủy phân.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 40 mg erythromycin A chuẩn đã được sấy ở 130 °C trong 3 h trong 10 ml *methanol* (TT), pha loãng thành 20 ml với dung dịch thủy phân.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh *styren-divinylbenzen copolymer* (8 μm, kích thước lỗ xốp 100 nm), duy trì nhiệt độ cột ở 70 °C (đặt cột và ít nhất một phần ba dây dẫn trước cột trong nồi cách thủy).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (3), (4) và (5).

Tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải gấp 5 lần thời gian lưu của erythromycin A, lấy tích phân sau khi xuất hiện pic của dung dịch thủy phân.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (thời gian lưu khoảng 15 min) của pic dung dịch thủy phân phải nhỏ hơn 0,3, của tạp chất B khoảng 0,45; của erythromycin C khoảng 0,5; tạp chất C (erythromycin E) khoảng 0,9; tạp chất G (erythromycin *N*-ethyl succinat) khoảng 1,3; tạp chất D (anhydroerythromycin A) khoảng 1,4; tạp chất F (pseudoerythromycin A enol ether) khoảng 1,5; của erythromycin B khoảng 1,8 và của tạp chất E (erythromycin A enol ether) khoảng 4,3.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của erythromycin C ít nhất là 0,8; giữa pic của tạp chất B và pic của erythromycin A ít nhất là 5,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất E là 0,09; tạp chất F là 0,15; tạp chất G là 0,14. Dùng dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất E và F. Từng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (4) (3,0 %).

Tổng diện tích các pic tạp không được lớn hơn 1,67 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (4) (5,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (4) (0,06 %).

Erythromycin tự do

Không được quá 6,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Trộn 35 thể tích *acetonitril* (TT) với 65 thể tích dung dịch có chứa 0,34 % kali dihydrophosphat (TT) và 0,20 % triethylamin (TT) đã được điều chỉnh pH đến 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M (TT). Lọc và đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *acetonitril* (TT), pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 75,0 mg erythromycin A chuẩn trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử, tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải gấp 2 lần thời gian lưu của erythromycin ethyl succinat (thời gian lưu khoảng 24 min). Tiêm dung dịch đối chiếu, tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải gấp 2 lần thời gian lưu của erythromycin A (thời gian lưu khoảng 8 min).

Giới hạn: Diện tích pic của erythromycin tự do không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3)

Dùng 0,30 g chế phẩm và dung dịch có chứa 10,0 % *imidazol* (TT) trong *methanol khan* (TT) làm dung môi.

Tro sulfat

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2), điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không được lớn hơn 1,2 %.

Tính toán hàm lượng của erythromycin A dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Tính toán hàm lượng của erythromycin B và erythromycin C dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

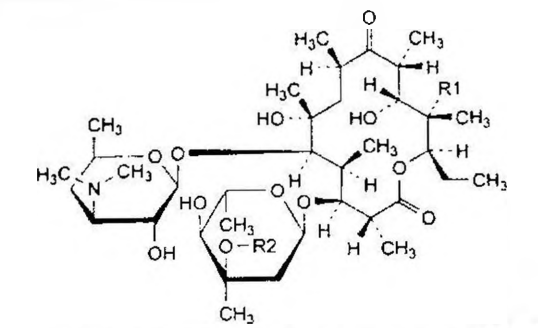
Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Hỗn dịch uống, viên nén.

ERYTHROMYCIN STEARAT

Erythromycini stearas



Erythromycin	Công thức	R1	R2
A	C ₅₅ H ₁₀₃ NO ₁₅	OH	CH ₃
B	C ₅₅ H ₁₀₃ NO ₁₄	H	CH ₃
C	C ₅₄ H ₁₀₁ NO ₁₅	OH	H

Erythromycin stearat là hỗn hợp các muối stearat của erythromycin và acid stearic. Thành phần chính là octadecanoat của (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyllohexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A stearat). Chế phẩm được sản xuất bằng phương pháp lên men.

Hàm lượng

Tổng hàm lượng erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C ít nhất phải bằng 60,5 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin B: Không được quá 5,0 %.

Erythromycin C: Không được quá 5,0 %.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và trong methanol. Dung dịch có thể vẩn đục.

Định tính

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp 2-propanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh đến pH 9,6 bằng amoniac - ethyl acetat (4 : 8 : 9). Để yên và dùng lớp trên.

Dung dịch thử: Hòa tan 28 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 erythromycin A chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg acid stearic (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng trong không khí.

Phát hiện A: Phun bản mỏng bằng dung dịch có chứa 0,02 % diclorofluorescein (TT) và 0,01 % rhodamin B (TT) trong ethanol 96 % (TT). Để bản mỏng tiếp xúc với hơi trên nồi cách thủy trong vài giây. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn từ ngoại đặt ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử cho hai vết, một vết có vị trí tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), vết còn lại tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Phát hiện B: Phun bản mỏng bằng dung dịch anisaldehyd trong ethanol (TT), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một vết tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Acid stearic tự do

Không được quá 14,0 % C₁₈H₃₆O₂, tính theo chế phẩm khan.

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml methanol (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) cần dùng cho 1 g chế phẩm (n₁ ml).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 30 ml methylen clorid (TT). Nếu dung dịch bị đục, lọc lấy dịch lọc. Lắc phần cần 3 lần, mỗi lần với 25 ml methylen clorid (TT), lọc, tráng phễu lọc với methylen clorid (TT). Gộp các dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi trên cách thủy còn 30 ml. Thêm 50 ml acid acetic băng (TT), chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ) cần dùng cho 1 g chế phẩm (n₂ ml).

Tinh hàm lượng (%) của C₁₈H₃₆O₂ theo công thức sau:

$$2,845(n_1 - n_2) \times \frac{100}{100 - h}$$

Trong đó: h là hàm lượng nước của chế phẩm (%).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 50 ml dung dịch dikali hydrophosphat 3,5 % đã điều chỉnh đến pH 9,0 ± 0,05 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M (TT) vào bình định mức dung tích 1000 ml. Thêm 400 ml nước, 165 ml tert-butanol (TT) và 30 ml acetonitril (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với dung dịch đệm pH 8,0 (TT₁). Ly tâm và dùng phần dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong 5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng dung dịch đệm pH 8,0 (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong 25,0 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 8,0 (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg *N*-demethyl-erythromycin A chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2), thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *methanol* (TT) và dung dịch đệm pH 8,0 (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (5): Lấy 40 mg erythromycin A chuẩn cho vào một lọ thủy tinh để tạo thành một lớp có chiều dày không quá 1 mm. Đun nóng ở 130 °C trong 4 h. Để nguội, hòa tan trong hỗn hợp *methanol* - dung dịch đệm pH 8,0 (TT₁) (1 : 3) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tñh *styren-divinylbenzen copolymer* (8 μm) với kích thước lỗ xốp khoảng 100 nm.

Nhiệt độ cột: 70 °C, đặt cột trong bể cách thủy và nhúng ngập ít nhất 1/3 ống dẫn vào cột.

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3), (4), (5) với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của erythromycin A.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (khoảng 15 min) là: Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,45; erythromycin C khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; erythromycin B khoảng 1,8 và tạp chất E khoảng 4,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của erythromycin C ít nhất là 0,8; độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của erythromycin A ít nhất là 5,5, nếu cần thì điều chỉnh nồng độ của *tert*-butanol trong pha động hoặc giảm tốc độ dòng xuống 1,5 ml/min hoặc 1,0 ml/min.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 0,09; tạp chất F với 0,15.

Bất kỳ tạp chất nào: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (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 (4) (6 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,06 %), bỏ qua pic của erythromycin B và erythromycin C.

Ghi chú:

Tạp chất A: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-5,7,9,11,13-pentamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin F).

Tạp chất B: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(methylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (3''-*N*-desmethylerythromycin A).

Tạp chất C: (2*S*,4*aR*,4'*R*,5'*S*,6'*S*,7*R*,8*S*,9*R*,10*R*,12*R*,14*R*,15*R*,16*S*)-7-ethyl-5',8,9,14-tetrahydroxy-4'-methoxy-4',6',8,10,12,14,16-heptamethyl-15-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]hexadecahydrospiro[5*H*,11*H*-1,3-dioxino[5,4-*c*]oxacyclotetradecan-2,2'-pyran]-5,11-dion (erythromycin E).

Tạp chất D: (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*,14*R*)-9-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3-hydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-6,15,16-trioxatricyclo[10.2.1.1⁴]hexadecan-7-on (anhydroerythromycin A).

Tạp chất E: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*)-9-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3,4-dihydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-1(14)-en-7-on (erythromycin A enol ether).

Tạp chất F: (2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*R*)-7-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-3-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-2,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-4,13-dioxabicyclo[8.2.1]tridec-1(12)-en-5-on (pseudoerythromycin A enol ether).

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong dung dịch có chứa 10 % *imidazol* (TT) trong *methanol* khan (TT).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

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

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic erythromycin A không được lớn hơn 5, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không được lớn hơn 1,2.

Tính hàm lượng erythromycin A dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hàm lượng erythromycin B và erythromycin C dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén.

NANG ERYTHROMYCIN STEARAT**Capsulae Erythromycini stearatis**

Là nang cứng có chứa erythromycin stearat.

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

Hàm lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy lượng bột thuốc trong 10 nang và nghiền thành bột mịn.

A. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g erythromycin stearat, thêm 10 ml nước, lắc mạnh, gạn bỏ lớp nước, lấy cặn thêm 10 ml methanol (TT), lắc và lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Sấy cặn thu được ở áp suất không quá 0,7 kPa. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của erythromycin stearat hay với phổ của erythromycin stearat chuẩn.

B. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml aceton (TT), lắc kỹ và thêm 2 ml acid hydrochloric (TT). Xuất hiện màu vàng cam, sau chuyển sang đỏ, rồi sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml cloroform (TT) và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

C. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 50 mg erythromycin, thêm 10 ml cloroform (TT), lắc kỹ và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô. Đun nóng nhẹ 0,1 g cặn thu được với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 10 ml nước cho đến sôi. Có những hạt nhỏ dạng dầu nổi lên bề mặt. Để nguội, hút lớp váng dầu cho vào ống nghiệm, thêm 3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), đun nóng, rồi làm nguội, dung dịch chuyển sang dạng gel. Thêm 10 ml nước nóng và lắc, dung dịch có bột. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch calci clorid 10 % (TT), xuất hiện tủa dạng hạt không tan trong acid hydrochloric (TT).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch natri acetat 2,722 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 40 ml acid acetic băng (TT), 10 ml dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 0,5 % (kl/kl) trong acid acetic băng và thêm hỗn hợp acid acetic băng - acid hydrochloric đậm đặc (35 : 70) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Để yên 15 min.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch của erythromycin stearat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với dung dịch mẫu thử. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn thu được và tiến hành như với dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thử và dung dịch chuẩn thu được ở bước sóng 485 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là 5 ml môi trường hòa tan được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml methanol (TT), lắc kỹ và thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng của erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, trong nang. 1000 IU tương ứng với 1 mg $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

VIÊN NÉN ERYTHROMYCIN STEARAT**Tabellae Erythromycini stearatis**

Là viên nén hoặc viên bao chứa erythromycin stearat.

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 erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy 10 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có) và nghiền thành bột mịn.

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g erythromycin stearat, thêm 10 ml nước, lắc mạnh, gạn bỏ lớp nước, lấy cặn thêm 10 ml methanol (TT), lắc và lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Sấy cặn thu được ở áp suất không quá 0,7 kPa. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của erythromycin stearat hay với phổ của erythromycin stearat chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml acetone (TT), lắc kỹ và thêm 2 ml acid hydrochloric (TT). Xuất hiện màu vàng cam, sau chuyển sang đỏ, rồi sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml cloroform (TT) và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

C. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 50 mg erythromycin, thêm 10 ml cloroform (TT), lắc kỹ và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô. Đun nóng nhẹ 0,1 g cặn thu được với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 10 ml nước cho đến sôi. Có những hạt nhỏ dạng đầu nổi lên bề mặt. Để nguội, hút lớp váng dầu cho vào ống nghiệm, thêm 3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), đun nóng, rồi làm nguội, dung dịch chuyển sang dạng gel. Thêm 10 ml nước nóng và lắc, dung dịch có bột. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch calci clorid 10% (TT), xuất hiện tủa dạng hạt không tan trong acid hydrochloric (TT).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch natri acetat 2,722% được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 40 ml acid acetic băng (TT), 10 ml dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 0,5% (kl/kl) trong acid acetic băng và thêm hỗn hợp acid acetic băng - acid hydrochloric đậm đặc (35 : 70) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Để yên 15 min.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch của erythromycin stearat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với dung dịch mẫu thử. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn thu được và tiến hành như với dung dịch thử.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thử và dung dịch chuẩn thu được ở bước sóng 485 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là 5 ml môi trường hòa tan được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 70% (Q) lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0% (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng

Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có), tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml methanol (TT), lắc kỹ và thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng của erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, trong viên. 1000 IU tương ứng với 1 mg $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

Bảo quản

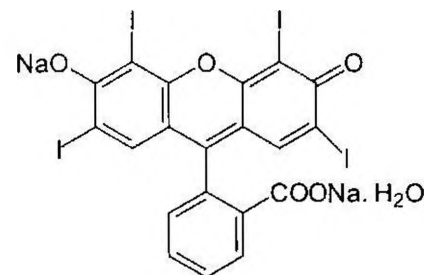
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

ERYTHROSIN**Erythrosinum**

$C_{20}H_{6}I_4Na_2O_5$

P.t.l: 880

hoặc $C_{20}H_6I_4K_2O_5$

P.t.l: 912

Erythrosin là (tetraiodo-2, 4, 5, 7 oxo-3 oxydo-6 3H-xanthenyl-9)-2 benzoat dinatri hoặc dikali, phải chứa không dưới 85,0% $C_{20}H_6I_4Na_2O_5$ hoặc $C_{20}H_6I_4K_2O_5$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu đỏ sẫm. Dễ tan trong nước, tan được trong ethanol, ít tan trong acetone, thực tế không tan trong methylen clorid. Dung dịch 0,1% có màu đỏ cam và các vết bám trên thành ống nghiệm có màu tím. Ở pH 2,5 xuất hiện tủa có màu.

Định tính

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

A. Lấy 1 ml dung dịch S pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch tạo thành trong khoảng từ 230 nm đến 550 nm cho 3 cực đại hấp thụ ở bước sóng (262 ± 5) nm; (309 ± 5) nm và (525 ± 3) nm.

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

C. Khi đun nóng chế phẩm cho hơi có màu tím.

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2)

Tạp chất màu liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac - nước - ethanol - butanol* (10 : 25 : 25 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg erythrosin chuẩn trong hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50) và pha loãng thành 50 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50).

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

Chất tan trong ether

Không được quá 0,5 %.

Cân 2,0 g chế phẩm đã được sấy khô trước trong chân không ở 60 °C cho vào bình định mức dung tích 200 ml, thêm *ether khan (TT)* tới đủ thể tích. Lắc bằng máy lắc cơ học trong vòng 30 min, lọc. Lấy 100 ml dịch lọc, bốc hơi trong chân không ở nhiệt độ không quá 20 °C. Làm khô cặn trong bình hút ẩm tới khối lượng không đổi. Khối lượng của cặn không được quá 5 mg.

Chất không tan trong nước

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 200 ml *nước* bằng cách đun nóng khoảng 90 °C. Làm nguội rồi lọc qua một phễu lọc thủy tinh xốp số 16 đã được sấy đến khối lượng không đổi và cân bì. Rửa cặn với *nước* tới khi dịch rửa không màu, sấy cặn ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Khối lượng cặn thu được không quá 4 mg.

Amin thơm bậc nhất

Không được quá 40 phần triệu.

Hòa tan cặn thu được trong phần Chất tan trong ether trong 10 ml *toluen (TT)*. Lấy 2,5 ml dung dịch này thêm 6 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*. Lắc mạnh, để cho phân lớp và gạn bỏ lớp dung môi hữu cơ, thêm vào lớp nước 0,4 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %*. Trộn đều và để yên trong 1 min. Thêm 0,8 ml *dung dịch amoni sulfamat 0,5 %*, để yên trong 1 min. Thêm 2 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydrochlorid 0,5 % (TT)*. Để yên trong 1 h. Nếu dung dịch đem kiểm tra có màu, thì màu của nó không được đậm hơn màu của dung dịch chuẩn được chuẩn bị tương tự nhưng thay pha nước bằng 1 ml *dung dịch naphthylamin 0,001 %*, 5 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Crom hòa tan

Không được quá 50 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *nước* bằng cách đun nóng khoảng 90 °C, để nguội, thêm *nước* cho đủ 25 ml và lọc qua phễu thủy tinh xốp số 16.

Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn 0,5 phần triệu, 1 phần triệu và 2 phần triệu từ dung dịch crom chuẩn 100 phần triệu.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,9 nm, sử dụng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

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 dung dịch mẫu đối chiếu.

Iodid

Không được quá 0,1 %.

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)*, lọc, rửa giấy lọc bằng *nước* để thu được 10 ml dịch lọc. Thêm 1 ml *dung dịch kali cromat 0,5 %* và 5 ml *cyclohexan (TT)*, lắc và để yên. Chuẩn bị song song trong cùng điều kiện dung dịch chuẩn có 1 ml *dung dịch kali iodid 0,0131 %*. Màu sắc của lớp dung môi hữu cơ ở dung dịch thử không được đậm hơn màu của lớp dung môi hữu cơ ở dung dịch chuẩn.

Định lượng

Hòa tan 75,0 mg chế phẩm đã được làm khô trong chân không ở 60 °C đến khối lượng không đổi trong *dung dịch amoni acetat 0,1542 %* mới pha và pha loãng với dung môi này thành 100,0 ml. Lấy 2,0 ml dung dịch tạo thành pha loãng thành 200,0 ml với *dung dịch amoni acetat 0,1542 %*. Song song tiến hành một dung dịch chuẩn với 75,0 mg erythrosin chuẩn đã được sấy khô trong chân không ở 60 °C đến khối lượng không đổi.

Đo phổ hấp thụ khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và thử, dùng *dung dịch amoni acetat 0,1542 %* làm mẫu trắng, dung dịch thử cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 525 nm và bước sóng cực đại này sai lệch không quá 5 nm so với bước sóng cực đại hấp thụ của dung dịch chuẩn trong cùng điều kiện.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch chuẩn và thử ở bước sóng cực đại hấp thụ, dùng *dung dịch amoni acetat 0,1542 %* làm mẫu trắng.

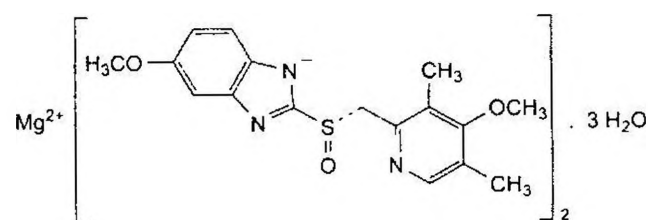
Từ độ hấp thụ đo được và nồng độ của các dung dịch chuẩn tính ra hàm lượng $C_{20}H_{14}N_4O_5$ hoặc $C_{20}H_{14}K_2O_5$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

ESOMEPRAZOL MAGNESI TRIHYDRAT

Esomeprazolium magnesticum trihydricum



P.t.l: 767,2

Esomeprazol magnesi trihydrat là magnesi bis[5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-id] trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm.

Khó tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong heptan.

Định tính

Có thể chọn một trong bốn nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, C.

Nhóm II: A, C, E.

Nhóm III: A, B, D.

Nhóm IV: A, 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 esomeprazol magnesi trihydrat chuẩn.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1) như mô tả trong phép thử Magnesi. Dung dịch thử phải cho vạch hấp thụ cực đại ở 285,2 nm.

C. Góc quay cực riêng: Từ -137° đến -155° , tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

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

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

E. Nung khoảng 0,5 g chế phẩm như ở phép thử Tro sulfat (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Hòa tan cân trong 10 ml *nước*. 2 ml dung dịch thu được phải cho phản ứng đặc trưng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Lọc dung dịch này qua màng lọc 0,45 μ m. Độ hấp thụ của dung dịch thu được tại bước sóng 440 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,20.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Áp dụng phương pháp chuẩn hóa. Sử dụng các dung dịch mới pha.

Pha động: Acetonitril - dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 0,14 % được chỉnh đến pH 7,6 bằng acid phosphoric (27 : 73).

Dung dịch thử: Hòa tan 3,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm \times 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 μ l.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo esomeprazol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với pic esomeprazol (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của omeprazol ít nhất là 3,0. Nếu cần thiết, điều chỉnh pH của pha nước của pha động hoặc điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động; tăng pH sẽ làm tăng độ phân giải.

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất E: Không được quá 0,1 %.

Các tạp chất khác: Không được quá 0,10 %.

Tổng tạp: Không được quá 0,5 %.

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

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

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

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

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 6,0 (65 : 435).

Dung dịch đệm pH 6,0: Trộn 70 ml dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 15,6 % với 20 ml dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 17,91 %, pha loãng hỗn hợp này thành 1000 ml bằng nước. Pha loãng 250 ml dung dịch thu được thành 1000,0 ml bằng nước.

Dung dịch đệm pH 11,0: Trộn 11 ml dung dịch natri phosphat tribasic (TT) 9,5 % với 22 ml dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 17,91%, pha loãng hỗn hợp này thành 1000,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 5 ml methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg omeprazol chuẩn trong dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel AGP (α_1 -acid glucoprotein) dùng cho sắc ký phân tách đồng phân quang học (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Với các điều kiện sắc ký như trên, thứ tự rửa giải các chất lần lượt là tạp chất F, esomeprazol; thời gian lưu của esomeprazol khoảng 4 min.

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 F và pic của esomeprazol ít nhất là 3,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiều ít nhất là 10 đối với pic tạp chất F.

Tính hàm lượng phân trăm của tạp chất F theo công thức sau:

$$100 \times \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

Trong đó:

r_i : Là diện tích pic tạp chất F trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

r_s : Là tổng diện tích các pic esomeprazol và pic tạp chất F trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất F: Không được quá 0,2 %.

Ghi chú:

Tạp chất F: 5-methoxy-2-[(*R*)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol ((*R*)-omeprazol).

Magnesi

Từ 3,30 % đến 3,55 %, tính theo chế phẩm khan.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) bằng cách thêm từ từ dung dịch acid vào chế phẩm và pha loãng thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 200,0 ml với nước. Thêm 4 ml dung dịch lanthan clorid (TT) vào 10,0 ml dung dịch thu được ở trên và pha loãng thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn, dùng dung dịch magnesi chuẩn 1000 phần triệu Mg (TT), pha loãng nếu cần với một hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) pha trong 1000,0 ml nước.

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

Nước

6,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 0,14 % được chỉnh đến pH 7,6 bằng acid phosphoric (TT) (35 : 65).

Dung dịch đệm pH 11,0: Trộn 11 ml dung dịch natri phosphat tribasic (TT) 9,5 % với 22 ml dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 17,91 % và pha loãng thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong khoảng 10 ml methanol (TT), thêm 10 ml dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 200,0 ml với nước.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 10,0 mg omeprazol chuẩn trong khoảng 10 ml methanol (TT), thêm 10 ml dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 200,0 ml với nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 280 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 esomeprazol.

Thời gian lưu của esomeprazol khoảng 4 min.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ trong omeprazol chuẩn.

1 g omeprazol tương đương với 1,032 g esomeprazol magnesi.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc ức chế bơm proton.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG TAN TRONG RUỘT ESOMEPRAZOL

Capsulae Eesomeprazoli

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

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 esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Dung dịch chứa *dinatri hydrophosphat dihydrat* 2,66 % và *natri dihydrophosphat monohydrat* 5,52 %.

Pha động: Trộn 150 ml *acetonitril (TT)* với 85 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 và pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong nước, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc kỹ để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân một lượng thuốc trong nang tương ứng với 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 120 ml dung môi pha mẫu và lắc khoảng 20 min để hòa tan vi hạt, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 40 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch,

lắc đều, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 100 ml bằng nước, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4 mm) được nhồi các hạt silica hình cầu có gắn α_1 -acid glycoprotein (5 µm) (Loại cột tương tự L41 của dược điển Mỹ).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải: pic đồng phân *R* ra trước, pic esomeprazol (đồng phân *S*) ra sau. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của hai đồng phân không nhỏ hơn 1,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính tỉ số giữa thời gian lưu của pic esomeprazol thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tỉ số này phải nằm trong khoảng từ 0,98 đến 1,02.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Môi trường hòa tan: 300 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: *Dung dịch đệm phosphat pH 6,8*.

Sau 2 h thử trong môi trường acid, tiếp tục thử trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 như sau: Thêm 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M* vào mỗi bình thử. Điều chỉnh đến pH $6,8 \pm 0,05$ bằng *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng esomeprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Thêm 300 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* vào 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M*, điều chỉnh đến pH $6,8 \pm 0,05$ bằng *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*.

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

Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ L/1000 mg/ml (L là hàm lượng ghi trên nhãn mg/viên). Thêm ngay 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều. Lưu ý, không để dung dịch lâu trước khi thêm dung dịch natri hydroxyd.

Dung dịch thử: Sau 30 min trong môi trường đệm pH 6,8, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc thu được vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M*. Lắc đều. Tránh ánh sáng.

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

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

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả hai giai đoạn (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,6: Trộn 5,2 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 1 M* với 63 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động A: Trộn 100 ml *acetonitril (TT)* với 100 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,6* và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động B: Trộn 800 ml *acetonitril (TT)* với 10 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,6* và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn và omeprazol sulfon chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1 mg/ml. Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm hỗn hợp *dung môi pha mẫu - nước* (1 : 4) đến vạch, lắc đều. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Lấy các vi hạt trong 20 nang và nghiền thành bột. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* và lắc 30 s. Thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc tay 30 s và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc. Lưu ý, dung dịch ổn định trong vòng 3 h nếu bảo quản tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100 → 80	0 → 20
10 - 30	80 → 0	20 → 100
30 - 31	0 → 100	100 → 0
31 - 45	100	0

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, thời gian lưu tương đối của omeprazol sulfon so với omeprazol là 0,93. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic omeprazol sulfon và pic omeprazol không nhỏ hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử so với tổng diện tích các pic đáp ứng trên sắc đồ của dung dịch thử.

Giới hạn: Omeprazol sulfon không được quá 0,5 %; các tạp chất khác mỗi loại không được quá 0,2 %; tổng các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,3: Trộn 10,5 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 1 M* với 60 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động: Trộn 350 ml *acetonitril (TT)* với 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,3 và pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong nước, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 10 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 40 ml dung môi pha mẫu và pha loãng bằng nước đến định mức, lắc đều. Dung dịch này có nồng độ omeprazol khoảng 0,04 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và trộn đều. Cân một lượng thuốc tương ứng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc khoảng 20 min để hòa tan các vi hạt, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và thêm nước tới vạch, lắc đều. Bảo quản dung dịch tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

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

Tính hàm lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dựa vào diện tích pic esomeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung

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

Bảo quản

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

Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 40 mg.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT ESOMEPRAZOL**Tabellae Eesomeprazoli**

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa esomeprazol magnesi. 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 esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Dung dịch chứa *dinatri hydrophosphat dihydrat* 2,66 % và *natri dihydrophosphat monohydrat* 5,52 %.

Pha động: Trộn 150 ml *acetonitril* (TT) với 85 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 và pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic* (TT) trong nước, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *ethanol 96 %* (TT) và lắc kỹ để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 120 ml dung môi pha mẫu và lắc khoảng 20 min để hòa tan, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 40 ml *ethanol 96 %* (TT) và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 100 ml bằng nước, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4 mm) được nhồi các hạt silica hình cầu có gắn α_1 -acid glycoprotein (5 μ m) (Loại cột tương tự L41 của dược điển Mỹ).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải: pic đồng phân R ra trước, pic esomeprazol (đồng phân S) ra sau. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của hai đồng phân không nhỏ hơn 1,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính tỉ số giữa thời gian lưu của pic esomeprazol thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tỉ số này phải nằm trong khoảng từ 0,98 đến 1,02.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**Giai đoạn trong môi trường acid**

Môi trường hòa tan: 300 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: *Dung dịch đệm phosphat pH 6,8*.

Sau 2 h thử trong môi trường acid, tiếp tục thử trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 như sau: Thêm 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M* vào mỗi bình thử. Điều chỉnh đến pH $6,8 \pm 0,05$ bằng *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng esomeprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Thêm 300 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) vào 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M*, điều chỉnh đến pH $6,8 \pm 0,05$ bằng *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT).

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

Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong *ethanol 96 %* (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* để được dung dịch có nồng độ L/1000 mg/ml (L là hàm lượng ghi trên nhãn mg/viên). Thêm ngay 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều. Lưu ý, không để dung dịch lâu trước khi thêm *dung dịch natri hydroxyd*.

Dung dịch thử: Sau 30 min trong môi trường đệm pH 6,8, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc thu được vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M*. Lắc đều. Tránh ánh sáng.

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

Tính lượng esomeprazol hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic esomeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,6: Trộn 5,2 ml dung dịch natri dihydrophosphat 1 M với 63 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động A: Trộn 100 ml acetonitril (TT) với 100 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động B: Trộn 800 ml acetonitril (TT) với 10 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn và omeprazol sulfon chuẩn trong methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1 mg/ml. Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm hỗn hợp dung môi pha mẫu - nước (1 : 4) đến vạch, lắc đều. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và lắc 30 s. Thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc tay 30 s và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc. Lưu ý, dung dịch ổn định trong vòng 3 h nếu bảo quản tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100 → 80	0 → 20
10 - 30	80 → 0	20 → 100
30 - 31	0 → 100	100 → 0
31 - 45	100	0

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, thời gian lưu tương đối của omeprazol sulfon so với omeprazol là 0,93. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic omeprazol sulfon và pic omeprazol không nhỏ hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng từng tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất (nếu có) trên sắc ký

đồ của dung dịch thử so với tổng diện tích các pic đáp ứng trên sắc đồ của dung dịch thử.

Giới hạn: Omeprazol sulfon không được quá 0,5 %; các tạp chất khác mỗi loại không được quá 0,2 %; tổng các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,3: Trộn 10,5 ml dung dịch natri dihydrophosphat 1 M với 60 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động: Trộn 350 ml acetonitril (TT) với 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,3 và pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g natri phosphat tribasic (TT) trong nước, thêm 110 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 10 ml ethanol 96 % (TT), thêm 40 ml dung môi pha mẫu và pha loãng bằng nước đến định mức, lắc đều. Dung dịch này có nồng độ omeprazol khoảng 0,04 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm 20 ml ethanol 96 % (TT) lắc siêu âm vài phút, để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và thêm nước tới vạch, lắc đều. Bảo quản dung dịch tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

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

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

Bảo quản

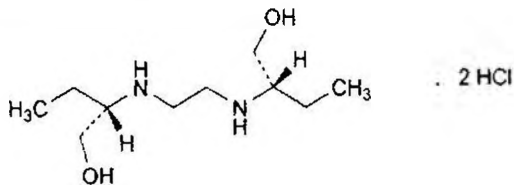
Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 40 mg.

ETHAMBUTOL HYDROCLORID*Ethambutoli hydrochloridum* $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$

P.t.l: 277.2

Ethambutol hydrochlorid là (2*S*,2'*S*)-2,2'-(ethylendiimino) dibutan-1-ol dihydroclorid, phải chứa từ 99,0% đến 101,0% $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D, E.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Ở phần Tạp chất A, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch đồng (II) sulfat 12,5% (TT). Thêm 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), dung dịch có màu xanh da trời.

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

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Tạp chất liên quan.

pH

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon đioxyd (TT), pH của dung dịch thu được phải từ 3,7 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - nước - methanol (10 : 15 : 75).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,50 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 50,0 mg 2-aminobutanol (TT) (tạp chất A) trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg ethambutol hydroclorid chuẩn và 5 mg 2-aminobutanol (TT) trong

methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Làm khô bản mỏng trong không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min. Để nguội, phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin (TT₁), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), vết tương ứng với 2-aminobutanol không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,0%). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Methanol - nước (50 : 50).

Pha động B: Methanol.

Dung dịch thử: Phân tán 4,0 mg chế phẩm trong 4,0 ml acetonitril (TT₁), thêm 100 μ l triethylamin (TT). Siêu âm hỗn hợp trong 5 min. Thêm 15 μ l (R)-(+)- α -methylbenzyl isocyanat (TT) và đun nóng ở 70 °C trong 20 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,50 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng vào acetonitril (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (2): Tiến hành như mô tả ở phần Dung dịch thử nhưng thay chế phẩm bằng 4,0 mg ethambutol chuẩn để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm \times 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 30	71	29
30 - 35	71 \rightarrow 0	29 \rightarrow 100
35 - 37	0	100
37 - 38	0 \rightarrow 71	100 \rightarrow 29

Thời gian lưu tương đối so với ethambutol (thời gian lưu khoảng 14 min) của 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 ethambutol với pic của tạp chất B ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

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

Các tạp chất khác có thời gian lưu tương đối so với ethambutol từ 0,75 đến 1,5: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic ethambutol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (tạp chất B và các tạp chất có thời gian lưu tương đối so với ethambutol từ 0,75 đến 1,5) 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-Aminobutan-1-ol.

Tạp chất B: (2*R*,2'*S*)-2,2'-(ethylendiimino)dibutan-1-ol (meso-ethambutol).

Tạp chất C: (2*R*,2'*R*)-2,2'-(ethylendiimino)dibutan-1-ol ((*R,R*)-ethambutol).

Tạp chất D: 1,2-Dicloroethan (ethylen clorid).

Tạp chất D (1,2-dicloroethan)

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 10.14).

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 ml bằng cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 50 ml nước, thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD) và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thế tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 27,72 mg C₁₀H₂₆Cl₂N₂O₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ETHAMBUTOL

Tabellae Ethambutoli

Là viên nén chứa ethambutol hydroclorid.

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

Hàm lượng ethambutol hydroclorid, C₁₀H₂₄N₂O₂·2HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ethambutol hydroclorid với 5 ml methanol (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của ethambutol hydroclorid.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ethambutol hydroclorid với 10 ml nước, lọc và thêm vào dịch lọc 2 ml dung dịch đồng sulfat 1 %, sau đó thêm tiếp 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), xuất hiện màu xanh dương.

2-Aminobutanol

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac 13,5 M - nước - methanol (10 : 15 : 75).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml methanol (TT). Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin (TT), sau đó sấy ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết nào tương ứng với 2-aminobutanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lọc một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, pha loãng dịch lọc nếu cần với nước để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng ethambutol hydroclorid, C₁₀H₂₄N₂O₂·2HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1 ml triethylamin (TT) với nước thành 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (50 : 50). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tinh khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml nước và lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ trong ethambutol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

VIÊN NÉN ETHAMBUTOL VÀ ISONIAZID

Tabellae Ethambutoli et Isoniazidi

Là viên nén bao phim chứa ethambutol hydroclorid và isoniazid.

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 ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

Định tính

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

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

2-Aminobutanol

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - nước - methanol (10 : 15 : 75).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml methanol (TT). Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin (TT), sau đó sấy ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết nào tương ứng với 2-aminobutanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Định lượng ethambutol hydroclorid hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng ethambutol hydroclorid.

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

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn ethambutol hydroclorid có nồng độ 0,44 mg/ml trong nước.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng isoniazid hòa tan

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

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 0,015 mg/ml trong nước.

Đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng**Định lượng ethambutol hydroclorid**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1 ml triethylamin (TT) với nước thành 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (50 : 50). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,4 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,6 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm, tương ứng với khoảng 60 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng pic ethambutol hydroclorid không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ethambutol hydroclorid trong các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ trong ethambutol hydroclorid chuẩn.

Định lượng isoniazid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,4 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác khoảng 40 mg isoniazid chuẩn trong 50,0 ml methanol (TT) và pha loãng với dung dịch đệm để thu được 500,0 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg isoniazid vào bình định mức 500 ml, thêm 50,0 ml methanol (TT), lắc siêu âm 10 min để hòa tan và thêm dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng của pic isoniazid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic isoniazid trong các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn.

Bảo quản

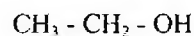
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Ethambutol 400 mg và isoniazid 150 mg.

ETHANOL**Ethanolum****Alcol tuyệt đối, alcol khan**

C_2H_6O

P.t.l: 46,07

Ethanol phải chứa ít nhất 99,5 % (tt/tl) hoặc 99,2 % (kl/kl) C_2H_5OH ở 20 °C, tính từ tỷ trọng tương đối bằng cách tra bảng độ cồn (Phụ lục 19).

Tính chất

Chất lỏng không màu, trong, dễ bay hơi, sôi ở 78 °C, có mùi thơm đặc trưng của rượu, dễ cháy, cháy với ngọn lửa màu xanh da trời, không có khói, hút ẩm. Hòa trộn với nước, cloroform và với ether.

Định tính, Độ trong và màu sắc của dung dịch, Giới hạn acid - kiềm, Độ hấp thụ ánh sáng, Tọa chất bay hơi, Cặn còn lại sau khi bay hơi

Phải đáp ứng các yêu cầu và phương pháp thử như đã qui định trong chuyên luận Ethanol 96%.

Tỷ trọng tương đối

Từ 0,790 đến 0,793 (Phụ lục 6.5).

Bảo quản

Tránh ẩm, ở nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C, dễ cháy.

CÁC ETHANOL LOÃNG***Dilutum ethanolum***

Các ethanol loãng được dụng có chứa 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 45 %, 25 % và 20 % (tt/tt) C₂H₅OH. Các ethanol loãng này được điều chế theo mô tả dưới đây, điều chỉnh thể tích cuối cùng được thực hiện ở nhiệt độ như nhau (20 °C) cũng giống như ở nhiệt độ được đo đối với ethanol 96 %.

Chú ý: Khi trộn ethanol với nước, có kèm theo sự giảm thể tích và tăng nhiệt độ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch, Giới hạn acid – kiềm, Tạp chất bay hơi, Cặn còn lại sau khi bay hơi
Phải đáp ứng yêu cầu và phương pháp thử như đã quy định trong chuyên luận Ethanol 96%.

Ethanol 90 %

Alcol 90 %.

Pha loãng 934 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 89,6 % đến 90,5 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 826,4 kg·m⁻³ đến 829,4 kg·m⁻³.

Ethanol 80 %

Alcol 80 %.

Pha loãng 831 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 79,5 % đến 80,3 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 857,4 kg·m⁻³ đến 859,6 kg·m⁻³.

Ethanol 70 %

Alcol 70 %.

Pha loãng 727 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 69,5 % đến 70,4 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 883,5 kg·m⁻³ đến 885,8 kg·m⁻³.

Ethanol 60 %

Alcol 60 %.

Pha loãng 623 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 59,7 % đến 60,2 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 907,6 kg·m⁻³ đến 908,7 kg·m⁻³.

Ethanol 50 %

Alcol 50 %.

Pha loãng 519 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 49,6 % đến 50,2 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 928,6 kg·m⁻³ đến 929,8 kg·m⁻³.

Ethanol 45 %

Alcol 45 %.

Pha loãng 468 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 44,7 % đến 45,3 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 938,0 kg·m⁻³ đến 939,0 kg·m⁻³.

Ethanol 25 %

Alcol 25 %.

Pha loãng 259 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 24,6 % đến 25,4 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 966,6 kg·m⁻³ đến 967,5 kg·m⁻³.

Ethanol 20 %

Alcol 20 %.

Pha loãng 207 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng nước.
Hàm lượng ethanol từ 19,5 % đến 20,5 % (tt/tt).

Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 972,0 kg·m⁻³ đến 973,1 kg·m⁻³.

ETHANOL 96 %***Ethanolum 96 %***C₂H₆O

P.t.l: 46,07

Ethanol 96 % là hỗn hợp ethanol và nước, chứa từ 92,6 % (kl/kl) đến 95,2 % (kl/kl) hoặc từ 95,1 % (tt/tt) đến 96,9 % (tt/tt) C₂H₅OH ở 20 °C, tính từ tỷ trọng tương đối bằng cách tra bảng đo độ cồn (Phụ lục 19).

Tính chất

Chất lỏng không màu, trong suốt, dễ bay hơi, có mùi đặc trưng, dễ cháy, khi cháy không có khói và ngọn lửa có màu xanh. Hòa lẫn với nước, cloroform, ether và glycerin.

Định tính

A. Đun nóng 1 ml chế phẩm với 1 ml acid acetic băng (TT) và thêm vài giọt dung dịch acid sulfuric loãng (TT), sẽ có mùi ethyl acetat.

B. Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) vào 5 ml dung dịch chế phẩm 10 % (tt/tt) trong nước, sau đó thêm từ từ 2 ml dung dịch trong nước có chứa 2 % iod (TT) và 4 % kali iodid (TT). Sẽ có mùi iodoform bay lên và có tủa màu vàng xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) khi so sánh với nước.

Pha loãng 1,0 ml chế phẩm thành 20 ml bằng nước, để yên 5 min dung dịch thu được vẫn phải trong khi so sánh với nước (Phụ lục 9.2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào 20 ml chế phẩm. Dung dịch phải không màu. Thêm 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) dung dịch phải có màu hồng.

Tỷ trọng tương đối

Từ 0,805 đến 0,812 (Phụ lục 6.5).

Độ hấp thụ ánh sáng

Lấy nước làm mẫu trắng, ghi phổ hấp thụ từ ngoại của chế phẩm từ 235 nm đến 340 nm, sử dụng cốc đo dày 5 cm. Chế phẩm phải có độ hấp thụ tại 240 nm lớn nhất là 0,40; độ hấp thụ trong khoảng 250 nm đến 260 nm lớn nhất là 0,30; độ hấp thụ trong khoảng 270 nm đến 340 nm lớn nhất là 0,10 và đường cong hấp thụ phải trơn (không bị nhiễu) (Phụ lục 4.1).

Tạp chất bay hơi

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử (1): Chế phẩm cần thử.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 150 µl 4-methylpentan-2-ol (TT) vào 500,0 ml chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 100 µl methanol khan (TT) thành 50,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 50 µl methanol khan (TT) và 50 µl acetaldehyd (TT) thành 50 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 150 µl acetal (1,1-diethoxyethan) thành 50,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 100 µl benzen (TT) thành 100,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng chế phẩm.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,32 mm) được phủ poly[(cyanopropyl)(phenyl)] [dimethyl]siloxan (độ dày lớp bao 1,8 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí (TT) với tốc độ 35 cm/s. Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 12	40
Cột	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Buồng tiêm		200
Detector		280

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

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

Giới hạn:

Diện tích của pic methanol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1): Không được quá 0,5 lần diện tích pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (200 phần triệu, tt/tt).

Acetaldehyd + acetal: Không được quá 10 phần triệu (tt/tt), tính theo acetaldehyd.

Tính tổng hàm lượng phần triệu (tt/tt) của acetaldehyd và acetal theo công thức sau:

$$\frac{10 \times A_E}{A_T - A_E} + \frac{30 \times C_E}{C_T - C_E}$$

Trong đó:

A_E là diện tích pic acetaldehyd trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1);

A_T là diện tích pic acetaldehyd trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2);

C_E là diện tích pic acetal trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1);

C_T là diện tích pic acetal trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Benzen: Không được quá 2 phần triệu (tt/tt).

Tính hàm lượng phần triệu (tt/tt) benzen theo công thức sau:

$$\frac{2B_E}{B_T - B_E}$$

Trong đó:

B_E là diện tích pic benzen trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1);

B_T là diện tích pic benzen trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Nếu cần, có thể xác định benzen bằng một hệ thống sắc ký thích hợp khác (pha tĩnh với độ phân cực khác).

Tổng diện tích pic của các tạp chất khác trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2): không được lớn hơn diện tích pic của 4-methylpentan-2-ol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2) (300 phần triệu). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,03 lần diện tích pic của 4-methylpentan-2-ol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2) (9 phần triệu).

Cẩn còn lại sau khi bay hơi

Không được quá 25 phần triệu (kl/tt).

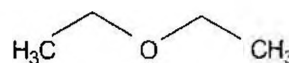
Lấy 100 ml chế phẩm làm bay hơi trên cách thủy đến khô, sấy cẩn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cẩn còn lại không được quá 2,5 mg.

Bảo quản

Tránh ẩm, ở nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C, dễ cháy.

ETHER MÊ

Aether anaestheticus



$C_4H_{10}O$

P.t.l: 74,1

Ether mê là diethyl ether có chứa một lượng thích hợp chất chống oxy hóa không bay hơi phù hợp.

Tính chất

Chất lỏng trong suốt, không màu, rất linh động, có mùi đặc biệt. Dễ cháy, dễ bay hơi. Hơi ether hòa lẫn ở một tỷ lệ nhất định với không khí, oxy hoặc nitrogen oxyd cho hỗn hợp nổ. Tan trong 15 phần nước, tan theo bất kỳ tỷ lệ nào trong ethanol, benzen, cloroform, ether dầu hỏa, các dầu béo và các tinh dầu.

Định tính

- A. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Tỷ trọng.
B. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Khoảng chung cất.

Tỷ trọng

0,714 đến 0,716 (Phụ lục 6.5).

Khoảng chung cất

Không thực hiện nếu chế phẩm không đáp ứng phép thử peroxyd. Chế phẩm phải được cất hoàn toàn trong khoảng 34 °C đến 35 °C (Phụ lục 6.8). Sử dụng thiết bị làm nóng thích hợp, tránh làm nóng trực tiếp phần bình cất phía trên mực chất lỏng.

Ether mê phải tuân theo các yêu cầu và phương pháp thử tinh khiết như "Ether thường", ngoài ra còn phải đáp ứng các yêu cầu sau:

Peroxyd

Cho 8,0 ml dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) vào ống nghiệm có nút mài có dung tích khoảng 12 ml, đường kính 1,5 cm. Làm đầy bằng chế phẩm và lắc mạnh, để yên ở chỗ tối 30 min, không được xuất hiện màu.

Aceton và aldehyd

Lắc 10,0 ml chế phẩm với 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT) trong ống nghiệm có nút mài trong 10 s và để yên 5 min trong bóng tối. Chỉ được xuất hiện đục nhẹ ở lớp chất lỏng phía dưới.

Nếu không đạt được yêu cầu trên, lấy 40,0 ml chế phẩm đem cất đến còn lại khoảng 5 ml, dịch cất được hứng vào bình làm lạnh trong nước đá. Thử lại với 10,0 ml dịch cất (quá trình cất lại chỉ áp dụng khi chế phẩm đạt yêu cầu về peroxyd).

Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng và để ở chỗ mát (nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C), rất dễ cháy.

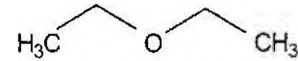
Ghi chú: Không được dùng gây mê nếu lọ đã mở quá 24 h. Sau thời hạn 6 tháng bảo quản phải kiểm tra chất lượng của chế phẩm.

Nhãn

Cần phải ghi loại, nồng độ bất kỳ chất chống oxy hóa không bay hơi được thêm vào; đường thích hợp cho việc sử dụng để gây mê.

Loại thuốc

Gây mê.

ETHER THƯỜNG***Aether medicinalis***

$C_4H_{10}O$

P.t.l: 74,1

Ether thường là diethyl ether chứa từ 96,0 % đến 98,0 % $C_4H_{10}O$, có chứa một ít ethanol và nước.

Tính chất

Chất lỏng trong suốt, không màu, rất linh động, có mùi đặc biệt. Dễ cháy, dễ bay hơi. Hơi ether hòa lẫn ở một tỷ lệ nhất định với không khí, oxy hoặc nitrogen oxyd cho hỗn hợp nổ. Tan trong 15 phần nước, tan theo bất kỳ tỷ lệ nào trong ethanol, benzen, cloroform, ether dầu hỏa, các dầu béo và các tinh dầu.

Định tính

- A. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Tỷ trọng.
B. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Khoảng chung cất.

Tỷ trọng

0,714 đến 0,718 (Phụ lục 6.5).

Khoảng chung cất

Không thực hiện nếu chế phẩm không đáp ứng phép thử peroxyd. Chế phẩm phải được cất hoàn toàn trong khoảng 34 °C đến 36 °C (Phụ lục 6.8). Sử dụng thiết bị làm nóng thích hợp, tránh làm nóng trực tiếp phần bình cất phía trên mực chất lỏng.

Giới hạn acid

Lấy 20,0 ml ethanol 96 % (TT), thêm 0,25 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) và nhỏ dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (CĐ) cho tới khi xuất hiện màu xanh bền vững trong 30 s. Thêm 25,0 ml chế phẩm, trộn đều và nhỏ thêm dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) cho tới khi màu xanh xuất hiện trở lại bền vững trong 30 s. Thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) đã dùng không được lớn hơn 0,4 ml.

Peroxyd

Cho 8,0 ml dung dịch kali iodid 10 % (TT) vào ống nghiệm có nút mài, dung tích khoảng 12 ml, đường kính 1,5 cm. Làm đầy bằng chế phẩm và lắc mạnh, để yên ở chỗ tối 30 min. Bất kỳ màu vàng nào xuất hiện không được đậm hơn màu của dung dịch gồm 0,5 ml dung dịch iod 0,0005 M (CĐ) được pha loãng với 8,0 ml dung dịch kali iodid 10 % (TT).

Aldehyd

Lắc 10,0 ml chế phẩm với 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT) trong ống nghiệm có nút mài trong 10 s và để yên 5 min trong bóng tối. Lớp chất lỏng phía dưới đục và có màu vàng hoặc nâu đỏ, không được có màu xám hoặc đen.

Mùi lạ

Nhỏ dần dần 10,0 ml chế phẩm lên mảnh giấy lọc sạch, không mùi, có diện tích khoảng 25 cm², để bay hơi ngoài không khí. Sau khi ether đã bay hơi, giấy lọc không có mùi lạ.

Nước

Không được quá 0,2 % (kl/tt) (Phụ lục 10.3).
Dùng 20 ml chế phẩm.

Cẩn sau khi bay hơi

Không tiến hành phép thử này nếu như chế phẩm không đạt yêu cầu về peroxyd. Lấy chính xác 50 ml chế phẩm cho vào cốc thủy tinh đã cân bì. Làm bay hơi trên cách thủy. Cẩn còn lại sau khi đã sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 1,0 mg.

Bảo quản

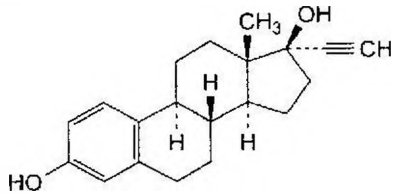
Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ không quá 15 °C và rất dễ cháy.

Loại thuốc

Làm dung môi.

ETHINYLESTRADIOL

Ethinylestradiolum



C₂₀H₂₄O₂

P.t.l: 296,4

Ethinylestradiol là 19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % C₂₀H₂₄O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc màu trắng hơi vàng. Đa hình. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm loãng.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ethinylestradiol chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi đến khô và xác định lại phổ hồng ngoại của các cần thu được.

B. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - toluen (1 : 9).

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

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg ethinylestradiol chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng trong không khí đến khi bay hơi hết dung môi, sau đó sấy ở 110 °C trong 10 min. Phun lên bản mỏng đang nóng *dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol 96 %*, tiếp tục sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử phải cho 1 vết chính có vị trí, màu sắc, huỳnh quang và kích thước giống như vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - nước (30 : 70).

Pha động B: Nước - acetonitril (TT₁) (25 : 75).

Hỗn hợp dung môi: Nước - acetonitril (TT₁) (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 30 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg estron chuẩn (tạp chất C) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Dùng 1,0 ml dung dịch thu được để hòa tan ethinylestradiol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, F, H, I và K) có trong một lọ chuẩn.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg ethinylestradiol chuẩn trong 30 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 μ l.

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 - 35	100	0
35 - 65	100 \rightarrow 0	0 \rightarrow 100

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ethinylestradiol 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 B, C, F, H, I và K.

Thời gian lưu tương đối so với ethinylestradiol (thời gian lưu khoảng 35 min): Tạp chất F khoảng 0,2; tạp chất H khoảng 0,5; tạp chất I khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,88; tạp chất C khoảng 0,92; tạp chất G 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 I với pic của tạp chất B ít nhất là 1,2.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,7; tạp chất I với 0,4.

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

Tạp chất H, I, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất C, 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 (1) (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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

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: 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (17 β -ethinylestradiol).

Tạp chất B: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-yn-3,17-diol.

Tạp chất C: 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (estron).

Tạp chất D: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (estradiol).

Tạp chất E: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6 α ,17-triol (6 α -hydroxy-ethinylestradiol).

Tạp chất F: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6 β ,17-triol (6 β -hydroxy-ethinylestradiol).

Tạp chất G: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-6-on (6-oxo-ethinylestradiol).

Tạp chất H: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-16-on (16-oxo-ethinylestradiol).

Tạp chất I: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),6-tetraen-20-yn-3,17-diol.

Tạp chất J: 1-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (1-methyl-ethinylestradiol).

Tạp chất K: 4-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (4-methyl-ethinylestradiol).

Tạp chất L: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (17 α -estradiol).

Tạp chất M: 2-Methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (2-methyl-ethinylestradiol).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 3 h).

Định lượng

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

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của C₂₀H₂₄O₂ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của C₂₀H₂₄O₂ trong ethinylestradiol chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Estrogen.

Chế phẩm

Viên nén. Viên hỗn hợp ethinylestradiol và levonorgestrel.

VIÊN NÉN ETHINYLESTRADIOL

Tabellae Ethinylestradioli

Là viên nén hoặc viên bao chứa ethinylestradiol.

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

Hàm lượng ethinylestradiol, C₂₀H₂₄O₂, 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: Toluene - ethanol 96 % (90 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên (đã loại bỏ lớp bao nếu cần) tương ứng với 0,25 mg ethinylestradiol 4 lần, mỗi lần với 20 ml *aceton* (TT). Lọc từng dịch chiết, tập trung dịch lọc và bốc hơi trên cách thủy đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cặn trong 0,25 ml *aceton* (TT).

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để bản mỏng khô trong không khí. Phun *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT) và sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm và dưới ánh sáng ban ngày. Với cả hai cách quan sát, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Nghiền một lượng bột viên tương đương với 0,1 mg ethinylestradiol với 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) và 5 ml *nước*. Để yên 5 min, lọc, acid hóa dịch lọc với 0,15 ml *acid sulfuric* (TT), thêm 3 ml *ether* (TT), lắc và để yên cho tách lớp. Bốc hơi lớp ether đến khô và tiếp tục đun nóng cặn trên cách thủy trong 5 min với 0,2 ml *acid acetic băng* (TT) và 2 ml *acid phosphoric* (TT). Dung dịch có màu hồng với huỳnh quang màu cam đậm.

C. Trong mục Độ đồng đều hàm lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương tự với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril (40 : 60).

Dung dịch thử:

Đối với viên nén có hàm lượng lớn hơn 50 µg: Chuyển 1 viên nén vào bình nón thích hợp có nút mài. Thêm 10,0 ml pha động, để yên cho rã hoàn toàn, siêu âm 10 min. Ly tâm và dùng lớp dịch trong ở trên.

Đối với viên nén có hàm lượng bằng hoặc nhỏ hơn 50 µg: Chuyển 1 viên nén vào bình nón thích hợp có nút mài. Thêm 5,0 ml pha động, để yên cho rã hoàn toàn, siêu âm 10 min. Ly tâm và dùng lớp dịch trong ở trên.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan ethinylestradiol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

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 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl hoặc 200 µl.

Cách tiến hành: Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ.

Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{24}O_2$ trong ethinylestradiol chuẩn, tính hàm lượng ethinylestradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, trong mỗi viên.

Định lượng

Hàm lượng ethinylestradiol được tính bằng cách lấy trung bình 10 kết quả thu được ở mục Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Estrogen.

Hàm lượng thường dùng

10 µg; 50 µg; 1 mg.

ETHYLCELLULOSE

Ethylcellulosum

Ethylcellulose là cellulose được O-ethyl hóa một phần, phải chứa từ 44,0 % đến 51,0 % nhóm ethoxy ($-OC_2H_5$), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột cốm hay bột màu trắng hoặc trắng ngà, không mùi hoặc gần như không mùi. Tan trong methylen clorid và

trong hỗn hợp gồm 20 g ethanol 96 % và 80 g toluen, khó tan trong ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong nước, glycerin 85 % và propylen glycol. Các dung dịch có thể đục nhẹ.

Định tính

A. Chế phẩm phải cho phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ethylcellulose.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 25 ml nước không có carbon dioxyd (TT) vào 0,5 g chế phẩm và lắc 15 min. Lọc qua giấy lọc thủy tinh xốp cỡ 40. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD), dung dịch phải có màu hồng. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD), dung dịch phải có màu đỏ.

Độ nhớt

80,0 % đến 120,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 6 mPa·s và 75,0 % đến 140,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn không lớn hơn 6 mPa·s.

Lắc một lượng tương đương với 5,00 g chế phẩm đã làm khô với 95 g hỗn hợp gồm 20 g ethanol 96 % (TT) và 80 g toluen (TT) đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt ở 25 °C bằng nhớt kế mao quản (Phụ lục 6.3).

Acetaldehyd

Không được quá 100 phần triệu.

Cân 3,0 g chế phẩm vào bình nón nút mài dung tích 250 ml, thêm 10 ml nước và lắc cơ học 1 h. Để yên 24 h, lọc và pha loãng dịch lọc thành 100,0 ml bằng nước (dung dịch A). Lấy 5,0 ml dung dịch A vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml dung dịch methylbenzothiazolonhydraxon hydrochlorid 0,05 % và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Thêm 2 ml thuốc thử sắt (III) clorid - acid sulfamic (TT) và tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Để nguội và thêm nước đến vạch. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị cùng thời gian và tương tự như dung dịch thử bằng cách thay 5,0 ml dung dịch A bằng 5,0 ml dung dịch thu được khi pha loãng 3,0 ml dung dịch acetaldehyd mẫu 100 phần triệu C_2H_4O trong nước (TT) thành 100,0 ml bằng nước.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).

Phân tán 0,250 g chế phẩm trong 50 ml nước, đun đến sôi và để nguội, thỉnh thoảng lắc. Lọc và bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 15 ml bằng nước để thử.

Kim loại nặng

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

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, 2 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Lưu ý: Acid hydriodic và các sản phẩm tạo thành do phản ứng của nó với chế phẩm rất độc hại. Thực hiện tất cả các bước chuẩn bị dung dịch thử và chuẩn trong tủ hút.

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 120 µl toluen (TT) thành 10 ml bằng o-xylen (TT).

Dung dịch thử: Chuyển 50,0 mg chế phẩm, 50,0 mg acid adipic (TT) và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng thành dày, dung tích 5 ml có nắp đậy kiểu septum chịu áp suất. Thêm cẩn thận 2,0 ml acid hydriodic (TT), đậy chặt ngay lọ và cân chính xác khối lượng lọ. Lắc lọ phản ứng 30 s, đun nóng ở 125 °C trong 10 min, để nguội 2 min, lắc lại lọ phản ứng 30 s và đun nóng ở 125 °C trong 10 min. Sau khi để nguội 2 min lại lắc lọ và đun nóng lần thứ 3. Để nguội 45 min và cân lại khối lượng lọ. Nếu khối lượng lọ giảm quá 10 mg thì bỏ hỗn hợp và làm lại. Sử dụng lớp trên.

Dung dịch chuẩn: Chuyển 100,0 mg acid adipic (TT), 4,0 ml dung dịch chuẩn nội và 4,0 ml acid hydriodic (TT) vào lọ phản ứng thành dày, dung tích 10 ml có nắp đậy kiểu septum chịu áp suất. Đậy chặt ngay lọ và cân chính xác khối lượng lọ. Sau đó tiêm 50 µl iodoethan (TT) vào lọ qua septum, cân lại lọ và tính khối lượng của iodoethan đã tiêm vào. Lắc kỹ và để cho tách lớp. Sử dụng lớp trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột có chiều dài 5,0 m, đường kính trong 2 mm, được nhồi diatomit dùng cho sắc ký khí (TT) (150 µm - 180 µm) tẩm 3 % (kl/kl) poly(dimethyl) siloxan (TT).

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

Tốc độ dòng: 15 ml/min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Nhiệt độ cột 80 °C. Nhiệt độ buồng tiêm và nhiệt độ detector 200 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. So với toluen, thời gian lưu tương đối của iodoethan khoảng 0,6, của o-xylen khoảng 2,3. Phép thử chỉ có giá trị nếu độ phân giải giữa pic của iodoethan và toluen ít nhất là 2,0.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Hàm lượng phần trăm của nhóm ethoxy được tính bằng công thức sau:

$$\frac{Q_1 \times m_2 \times 45,1 \times 100 \times 100}{2 \times Q_2 \times m_1 \times 156,0 \times (100 - d)}$$

Trong đó:

Q_1 là tỷ số giữa diện tích pic iodoethan và diện tích pic toluen trên sắc ký đồ của dung dịch thử,

Q_2 là tỷ số giữa diện tích pic iodoethan và diện tích pic toluen trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn,

m_1 là lượng cân của mẫu thử (mg),

m_2 là lượng cân của iodoethan chuẩn (mg),

d là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

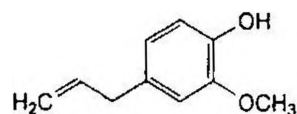
Tá dược.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt tính theo milipascal giây cho dung dịch 5 % (kl/kl).

EUGENOL

Eugenolum



$C_{10}H_{12}O_2$

P.t.l: 164,2

Eugenol là 2-methoxy-4-(prop-2-enyl)phenol.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu hay vàng nhạt, sẫm màu lại khi tiếp xúc với không khí, có mùi thơm của đinh hương. Thực tế không tan trong nước và trong glycerin, dễ tan trong ethanol 70 % (tt/tt), trộn lẫn được với ethanol 96 %, acid acetic băng, ether, methylen clorid và dầu béo.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Chỉ số khúc xạ.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 µl chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 µl eugenol chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí lạnh và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Dung dịch

thử phải cho vết chính có vị trí và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu.

Phun bản mỏng bằng dung dịch *anisaldehyd* (TT), sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Dung dịch thử phải cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 0,05 ml chế phẩm trong 2 ml *ethanol* 96 % (TT) và thêm 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), màu xanh lục đậm xuất hiện và chuyển sang xanh vàng trong vòng 10 min.

Tỷ trọng tương đối

1,066 đến 1,070 (Phụ lục 6.5).

Chỉ số khúc xạ

1,540 đến 1,542 (Phụ lục 6.1).

Hợp chất dimeric và oligomeric

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 330 nm không được lớn hơn 0,25.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg *vanilin* (TT) (tạp chất H) trong 1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 5 ml bằng *ethanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản bằng silica nung chảy (chiều dài 30 m, đường kính trong 0,25 mm) được tráng một lớp phim *polymethylphenylsiloxan* (TT) dày 0,25 µm.

Khi mang: khí heli dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 1 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 40.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 2	80
Cột	2 - 27	80 → 280
	27 - 47	280
Buồng tiêm		250
Detector		280

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối so với eugenol của tạp chất H ít nhất là 1,1.

Giới hạn:

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.

Tổng tất cả các tạp chất mà có thời gian lưu tương đối so với eugenol lớn hơn 2,0: Không được quá 1,0 %.

Tổng tất cả các tạp chất không quá 3,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*R*,4*E*,9*S*)-4,11,11-trimethyl-8-methylenbicyclo [7.2.0]undec-4-en (β-caryophylen).

Tạp chất B: (1*E*,4*E*,8*E*)-2,6,6,9-tetramethylcycloundeca-1,4,8-trien (α-humulen, α-caryophylen).

Tạp chất C: (1*R*,4*R*,6*R*,10*S*)-4,12,12-trimethyl-9-methylen-5-oxatricyclo[8.2.0.0.4,6]dodecan (β-caryophylen oxyd).

Tạp chất D: 4-(Prop-2-enyl)phenol.

Tạp chất E: 1,2-Dimethoxy-4-(prop-2-enyl)benzen (eugenol methyl ether).

Tạp chất F: (*cis*) 2-Methoxy-4-[(*Z*)-prop-1-enyl]phenol (*cis*-isoeugenol).

Tạp chất G: (*trans*) 2-Methoxy-4-[(*E*)-prop-1-enyl]phenol (*trans*-isoeugenol).

Tạp chất H: 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (vanilin).

Tạp chất I: 2-Methoxy-4-(prop-2-enyl)phenyl acetat (acetyleneugenol).

Tạp chất J: 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enon.

Tạp chất K: (*E*)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enal (*trans*-coniferyl aldehyd).

Tạp chất L: 2-Methoxy-4-[3-methyl-5-(prop-2-enyl)-2,3-dihydro benzofuran-2-yl]phenol (dehydrodi-isoeugenol).

Tạp chất M: 3,3'-Dimethoxy-5,5'-bis(prop-2-enyl)biphenyl-2,2'-diol (dehydrodieugenol).

Tạp chất N, O: 2 hợp chất dimer chưa xác định.

Tạp chất P: Toluen.

Hydrocarbon

Hòa tan 1 ml chế phẩm trong 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và thêm 30 ml nước trong một ống nghiệm có nút.

Quan sát ngay, dung dịch phải có màu vàng (Phụ lục 9.3) và trong (Phụ lục 9.2).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

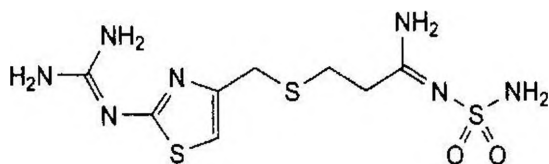
Bảo quản

Trong bao bì kín và đóng đầy, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Dùng làm chất gây tê tại chỗ trong nha khoa.

FAMOTIDIN

FamotidinumC₈H₁₅N₇O₂S₃

P.t.l: 337,4

Famotidin là 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulphanyl]-N'-sulphamoylpropanimid amid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₈H₁₅N₇O₂S₃, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hay tinh thể trắng hoặc trắng ngà. Đa hình. Rất khó tan trong nước và ethanol tuyệt đối, dễ tan trong acid acetic băng, thực tế không tan trong ethyl acetat, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của famotidin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chất chuẩn khác nhau thì lắc riêng rẽ 0,10 g chế phẩm và 0,10 g chất chuẩn trong 5 ml nước. Đun tới sôi rồi để nguội, cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo sự kết tinh. Lọc, rửa các tinh thể thu được bằng 2 ml nước đá và sấy ở 80 °C dưới áp suất không quá 0,67 kPa trong 1 h. Ghi lại phổ hồng ngoại của các căn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,5 M (TT), đun nóng đến 40 °C (nếu cần) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 6 thể tích methanol (TT), 94 thể tích acetonitril (TT) và 900 thể tích dung dịch natri hexansulfonat 0,1882 % đã được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng acid acetic (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 12,5 mg chế phẩm vào pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất D chuẩn của famotidin trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 0,50 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg famotidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D, F và G) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

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)	Tốc độ dòng (ml/min)
0 - 23	100 → 96	0 → 4	1
23 - 27	96	4	1 → 2
27 - 47	96 → 78	4 → 22	2

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo famotidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) để định tính các pic tạp chất A, B, C, F và G; sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính pic tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với famotidin (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,2; tạp chất G khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thời gian lưu của famotidin khoảng từ 19 min đến 23 min trên tất cả các sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của famotidin với pic của tạp chất D ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,9; tạp chất B là 2,5; tạp chất C là 1,9; tạp chất F là 1,7; tạp chất G là 1,4.

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

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

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).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanimidamid.

Tạp chất B: 3,5-bis[2-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-4H-1,2,4,6-thiatriazin 1,1-dioxid.

Tạp chất C: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]-N-sulfamoylpropanamid.

Tạp chất D: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanamid.

Tạp chất E: 2,2'-[disulfanediy]bis(methylthiazol-4,2-diyl)]diguamidin.

Tạp chất F: Acid 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanoic.

Tạp chất G: N-cyano-3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanimidamid.

Kim loại nặng

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

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 8.

Hỗn hợp dung môi: Dimethylformamid - nước (30 : 70).

Dùng 0,5 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; 80 °C; áp suất không quá 0,67 kPa; 5 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 0,120 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 16,87 mg $C_8H_{15}N_7O_2S_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin H_2 .

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN FAMOTIDIN**Tabellae Famotidini**

Là viên nén chứa famotidin. Viên có thể được bao đường hoặc bao phim.

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 famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, 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: Ethyl acetat - methanol - toluen - amoniac (40 : 25 : 20 : 2)

Dung dịch thử: Lắc siêu âm một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg famotidin với 4 ml acid acetic băng (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, ly tâm hỗn hợp thu được. Dùng dung dịch trong phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch famotidin chuẩn 0,4 % trong acid acetic băng (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô vết chấm ngoài không khí, triển khai sắc ký (trong bình đã được bão hòa dung môi khoảng 1 h trước khi triển khai) đến khi 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 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về hình dạng và giá trị R_f .

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch phân giải và các điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml với dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mục Định lượng. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với famotidin sulfoxid không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); diện tích của từng pic tương ứng với tạp chất F và tạp chất C không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %); diện tích của pic tương ứng với tạp chất D chia cho 1,3 (hệ số đáp ứng của tạp chất D) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng hàm lượng các tạp chất không được vượt quá 1,5 %.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 4,5 [chuẩn bị bằng cách hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước, điều chỉnh pH của dung dịch bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml].

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min (60 min với viên bao đường).

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng (nếu cần) dịch lọc tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch famotidin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương. Tính lượng famotidin đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ trong famotidin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min (hoặc 60 min đối với viên bao đường).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g natri acetat (TT) trong 750 ml nước. Thêm 1 ml triethylamin (TT), điều chỉnh pH đến 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (7 : 93).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 750 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch phân giải: Chuyển 10 mg famotidin chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT) và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT) và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng và trung hòa bằng 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT). Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Chuyển 10 ml dung dịch thu được vào một bình định mức dung tích 50 ml có sẵn 5 mg famotidin chuẩn hòa tan trong 8 ml methanol (TT), thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Pha loãng 25 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng dung môi pha mẫu (dung dịch bền trong khoảng 1 tháng). Trộn 1 ml đến 1,5 ml dung dịch thu được với 1 giọt dung dịch hydrogen peroxyd 10 tt (TT) trong một dụng cụ thích hợp (dung dịch pha trong ngày).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg famotidin vào bình định mức 200 ml, thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc đều, thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm 5 min và tiếp tục lắc bằng máy lắc trong 1 h. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 10 mg famotidin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và lắc để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, các pic lần lượt rửa giải theo thứ tự sau: famotidin sulfoxid, tạp chất F, tạp chất C, famotidin, tạp chất D tương ứng với thời gian lưu tương đối là 0,4; 0,7; 0,8; 1,0; 1,2. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và famotidin không nhỏ hơn 1,3 và độ phân giải giữa pic famotidin và tạp chất D không nhỏ hơn 1,3. Hệ số phân bố khối lượng tính trên pic famotidin không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ trong famotidin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

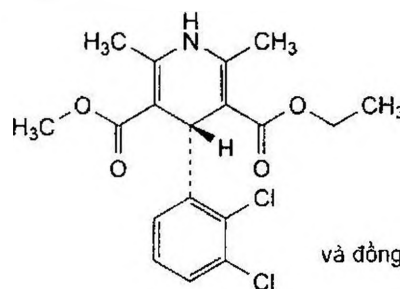
Thuốc kháng histamin H_2 .

Hàm lượng thường dùng

40 mg.

FELODIPIN

Felodipinum



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$

P.t.l: 384,3

Felodipin là ethyl methyl (4RS)-4-(2,3-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol khan, trong methanol và trong methylen clorid.

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 felodipin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *methanol* (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm, phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 361 nm. Tỷ số độ hấp thụ cực đại ở bước sóng 361 nm so với độ hấp thụ cực đại ở bước sóng 238 nm từ 0,34 đến 0,36.

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

Bàn mỏng: Silica gel F₂₅₄

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg nifedipin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5 ml với dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bàn mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, huỳnh quang và kích thước so với vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách ra rõ ràng.

D. Hòa tan 150 mg chế phẩm trong hỗn hợp 25 ml *2-methyl-2-propanol* (TT) và 25 ml *dung dịch acid perchloric 1 M* (TT). Thêm 10 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M* (TT), để yên trong 15 min. Thêm 3,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 %* (TT) và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT). Lắc với 25 ml *methylen clorid* (TT). Lấy lớp dưới, bay hơi đến khô trên cách thủy, dưới luồng khí nitrogen (cần này cũng được sử dụng cho phép thử Tạp chất liên quan).

Hòa tan khoảng 20 mg cần trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *methanol* (TT).

Phổ hấp thụ từ ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở trên, trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm, phải cho cực đại hấp thụ ở 273 nm.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Độ hấp thụ ánh sáng

Không được quá 0,10 ở bước sóng 440 nm (Phụ lục 4.1).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 chứa acid phosphoric (TT) 0,08 % và natri dihydrophosphat (TT) 0,8 % (20 : 40 : 40).

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

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

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg cần thu được trong phép thử định tinh D (tạp chất A) và 25,0 mg felodipin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm đến 15 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất B, tạp chất A, felodipin, tạp chất C.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu của felodipin khoảng 12 min.

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

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

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

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 tạp: Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất khác trừ tạp chất B và C không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Ethyl methyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl pyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất B: Dimethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất C: Diethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 25 ml 2-methyl-2-propanol (TT) và 25 ml dung dịch acid perchloric 1 N (TT). Thêm 0,05 ml dung dịch feroin sulfat (TT) và chuẩn độ từ từ bằng dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CD) cho đến khi mất màu hồng.

1 ml dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CD) tương đương với 19,21 mg $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$.

Bảo quản

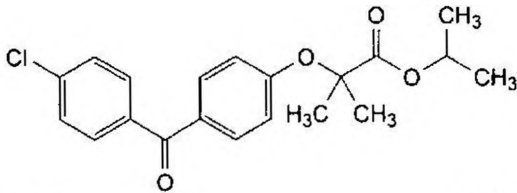
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chẹn kênh calci.

Chế phẩm

Viên nén.

FENOFIBRAT**Fenofibratum**

$C_{20}H_{21}ClO_4$

P.t.l: 360,8

Fenofibrat là 1-methylethyl 2-[4-(4-clorobenzoyl) phenoxy]-2-methylpropanoat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{20}H_{21}ClO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): 79 °C đến 82 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong aceton (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu của mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) đã được trung hòa trước với chỉ thị là 0,2 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Dung dịch sẽ chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CD).

Tạp chất liên quan

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

Thê tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của các pic trên sắc ký đồ đạt ít nhất 20 % của thang đo.

Thời gian lưu tương đối của tạp chất A khoảng 0,34; tạp chất B khoảng 0,36; tạp chất C khoảng 0,50; tạp chất D khoảng 0,65; tạp chất E khoảng 0,80; tạp chất F khoảng 0,85, và tạp chất G khoảng 1,35.

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

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

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với tạp chất A, tạp chất B hoặc tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic tương ứng của các tạp chất A, B và G trong dung dịch đối chiếu (2) (0,1 % đối với các tạp chất A, và B; 0,2 % đối với tạp chất G).

Diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính và các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất B hoặc tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic tương ứng với fenofibrat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 5 lần diện tích pic tương ứng với fenofibrat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần so với diện tích pic của fenofibrat trong sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (2).

Ghi chú:

Tạp chất A: (4-clorophenyl)(4 hydroxyphenyl)methanon.

Tạp chất B: Acid 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoic (acid fenofibric).

Tạp chất C: (3RS)-3-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-butan-2-on.

Tạp chất D: Methyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat.

Tạp chất E: Ethyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat.

Tạp chất F: (4-clorophenyl)[4-(1-methylethoxy)-phenyl]methanon.

Tạp chất G: 1-methylethyl 2-[[2-[4-(4-clorobenzoyl)-phenoxy]-2-methylpropanoyl]oxy]-2-methylpropanoat.

Các halogen biểu thị bằng clorid

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml nước cất và làm nóng ở 50 °C trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml với nước cất. Lọc.

Thêm 10 ml nước cất vào 5 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.14).

Dùng 15 ml dung dịch S để thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
 Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 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; chân không; 60 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
 Dùng 1.0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
 Pha động: Nước được acid hóa đến pH 2,5 bằng acid phosphoric - acetonitril (30 : 70).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg fenofibrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg fenofibrat chuẩn, 5,0 mg tạp chất A chuẩn của fenofibrat, 5,0 mg tạp chất B chuẩn của fenofibrat và 10,0 mg tạp chất G chuẩn của fenofibrat trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector: quang phổ tử ngoại ở bước sóng 286 nm.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sắc ký sao cho chiều cao của các pic trên sắc ký đồ đạt ít nhất 50 % thang đo. Tiêm dung dịch đối chiếu (1) 6 lần. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của fenofibrat lớn nhất là 1,0 %. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng lipid máu.

NANG FENOFIBRAT

Capsulae Fenofibratis

Là nang cứng chứa fenofibrat.

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 fenofibrat, C₂₀H₂₁ClO₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 fenofibrat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và Điều kiện sắc ký chuẩn bị như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 40 mg fenofibrat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, để nguội. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

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

Cách tiến hành:

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %); tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch natri lauryl sulfat (TT) 1 % trong nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được nếu cần với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng fenofibrat chuẩn, hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat tương đương với nồng độ fenofibrat của dung dịch thử.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.

Tính hàm lượng fenofibrat, C₂₀H₂₁ClO₄, hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₀H₂₁ClO₄ của fenofibrat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng fenofibrat, C₂₀H₂₁ClO₄, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (70 : 30).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g fenofibrat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, để nguội và thêm pha động vừa đủ đến định mức. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 286 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic fenofibrat không được lớn hơn 2,0%. Số đĩa lý thuyết tính trên pic fenofibrat không được nhỏ hơn 3000.

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

Tính hàm lượng fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic fenofibrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}ClO_4$ của fenofibrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

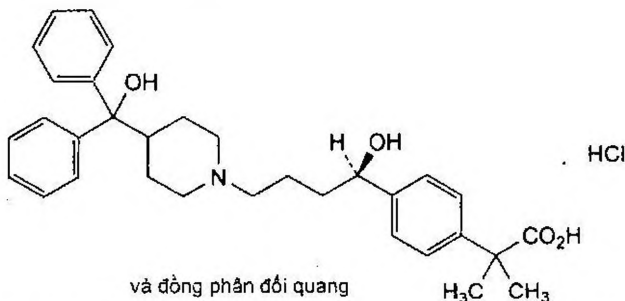
Thuốc chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

FEXOFENADIN HYDROCLORID

Fexofenadini hydrochloridum



$C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$

P.t.l: 538,1

Fexofenadin hydroclorid là acid 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxyl-4[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-metylpropanoic hydroclorid, phải chứa từ 98,0% đến 102,0% $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, đa hình. Khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, rất khó tan trong aceton.

Định tính

A. Phở hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của fexofenadin chuẩn (Phụ lục 4.2). Nếu so sánh phở có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *methanol* (TT), bốc hơi đến gần và đo phở phản xạ.

B. Hòa tan 30 mg mẫu thử trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol* - nước, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 2 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Dung dịch phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (20 : 80).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1,15 ml acid acetic băng (TT) bằng 900 ml nước, điều chỉnh pH đến $4,0 \pm 0,1$ bằng dung dịch amoniac loãng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

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

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10 lần dịch này với pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan toàn bộ lượng tạp chất B chuẩn của fexofenadin có trong một lọ chuẩn bằng dung dịch thử, pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi silica gel BC dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang.

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

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của fexofenadin.

Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của tạp chất B so với fexofenadin (thời gian lưu khoảng 20 min) là 0,7. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic fexofenadin và tạp chất B ít nhất bằng 3,0.

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất B nhân với 1,3 không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1%).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm - triethylamin (350 : 650 : 3)

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,64 g natri dihydrophosphat monohydrat (TT) và 0,84 g natri perchlorat (TT) vào nước, điều chỉnh pH đến $2,0 \pm 0,1$ bằng acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* (TT) và dung dịch đệm.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 25,0 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg chất đối chiếu fexofenadin hydroclorid bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng tới 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1,0 mg tạp chất A của fexofenadin và 1,0 mg tạp chất C của fexofenadin trong 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 200,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký: Với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (3), thời gian chạy sắc ký bằng 6 lần thời gian lưu của fexofenadin; với dung dịch đối chiếu (2) thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của fexofenadin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành chạy sắc ký với dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic fexofenadin và tạp chất A ít nhất bằng 10.

Thời gian lưu tương đối so với fexofenadin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất D khoảng 2,3 và tạp chất C khoảng 3,2.

Hệ số hiệu chỉnh: Khi tính toán, nhân diện tích pic tạp chất A với 1,4.

Giới hạn:

Tạp chất A, C, D: Diện tích của từng pic, đã hiệu chỉnh nếu cần, tương ứng với tạp chất A, C, D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất chưa định danh: Đối với mỗi tạp chất, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 2-[4-[4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butanoyl]phenyl]-2-methylpropanoic.

Tạp chất B: Acid 2-[3-[(1RS)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-methylpropanoic.

Tạp chất C: (1RS)-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]-1-[4-(1-methylethyl)phenyl]butan-1-ol.

Tạp chất D: methyl 2-[4-[(1RS)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-methylpropanoat.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp của nước và *methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12,0 ml dung dịch thử theo phương pháp 2. Dùng 5,0 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Ph (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *methanol khan* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml. Dùng 1,0 ml của dung dịch này để thử.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch đệm, hỗn hợp dung môi, điều kiện sắc ký và chuẩn bị các dung dịch như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1) với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của fexofenadin.

Tính hàm lượng fexofenadin hydroclorid, C₃₂H₃₉NO₄.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng C₃₂H₃₉NO₄.HCl trong fexofenadin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng histamin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN FEXOFENADIN

Tabellae Fexofenadini

Là viên nén chứa fexofenadin 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 fexofenadin hydroclorid, C₃₂H₃₉NO₄.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg fexofenadin, thêm 80 ml dung dịch acid hydrocloric 0,001 M

(TT), lắc để hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở $259 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$ và phải phù hợp với phổ của dung dịch fexofenadin hydroclorid chuẩn có cùng nồng độ pha trong dung dịch acid hydrocloric 0,001 M (TT).

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,001 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch acid, Dung dịch đệm, Dung môi pha mẫu, Pha động, Dung dịch chuẩn gốc và Điều kiện sắc ký: Như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với pha động để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ fexofenadin hydroclorid trong dung dịch thử.

Dung dịch thử: Lấy một thể tích thích hợp môi trường sau khi hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg fexofenadin hydroclorid trong 1 ml.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng fexofenadin hydroclorid, $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$, đã hòa tan trong mỗi viên, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$ của dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng fexofenadin hydroclorid, $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch acid, Dung dịch đệm, Dung môi pha mẫu, Pha động, Dung dịch chuẩn gốc và Điều kiện sắc ký: Như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử gốc ở phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động, lắc đều.

Cách tiến hành:

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

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, thời gian lưu tương đối so với fexofenadin của tạp chất A khoảng 1,6; của tạp chất phân hủy decarboxylat hóa khoảng 6,7.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

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

Tạp chất phân hủy decarboxylat hóa: Diện tích của pic tương ứng với tạp chất phân hủy decarboxylat hóa chia cho 1,1 không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,15 %), Tạp chất khác không được có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch acid: Pha loãng 17 ml acid acetic băng (TT) thành 1000 ml với nước, lắc đều. Pha loãng 100 ml dung dịch thu được thành 1000 ml với nước, lắc đều.

Dung dịch đệm: Pha loãng 15 ml hỗn hợp acetonitril - triethylamin (1 : 1) thành 1000 ml với dung dịch acid, điều chỉnh đến pH 5,25 với acid phosphoric (TT).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch acid (75 : 25).

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (64 : 36), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 30 mg fexofenadin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan trong dung môi, thêm dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 100,0 ml với pha động, lắc đều.

Dung dịch thử gốc: Lấy 10 viên bất kỳ cho vào bình định mức 200 ml, thêm 40 ml dung dịch acid, lắc cơ học 30 min để viên rã hoàn toàn. Thêm 120 ml acetonitril (TT), tiếp tục lắc siêu âm 60 min, để nguội thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng nếu cần với dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ fexofenadin hydroclorid khoảng 1,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 20,0 ml với dung môi pha mẫu. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
 Tính hàm lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, trong viên, dựa vào diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

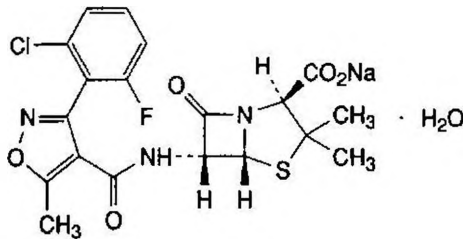
Kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

60 mg; 120 mg; 180 mg.

FLUCLOXACILIN NATRI

Flucloxacillinum natrium



$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S.H_2O$

P.t.l: 493,9

Flucloxacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-cloro-6-fluorophenyl)-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 % $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm, dễ tan trong nước và methanol, 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 flucloxacilin natri chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel H đã được silan hóa.

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được chỉnh pH đến 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 flucloxacilin 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.

Đề bản mỏng khô ngoài không khí và đặt bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi 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 mạnh; dung dịch xuất hiện màu vàng lục. Để ống nghiệm trong nồi cách thủy khoảng 1 min, dung dịch chuyển sang màu vàng.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon 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 ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,04.

pH

Dung dịch S có pH từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +158° đến +168°, 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). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoài pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1 %); tổng diện tích tất cả các pic phụ, ngoài pic chính, không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (5 %). Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

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

3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dự định dùng trong sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm phải 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).

Pha động: Hỗn hợp acetonitril (TT) và dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % (25 : 75), điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

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 chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg flucloxacilin 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 bằng pha động.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5 mg flucloxacilin natri chuẩn và 5 mg cloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn (2), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để chiều cao của pic chính trên các sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic cloxacilin (pic thứ 1) và pic flucloxacilin (pic thứ 2) không được nhỏ hơn 2,5.

Tiêm 6 lần dung dịch chuẩn (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic flucloxacilin không được lớn hơn 1,0 %.

Tiêm luân phiên dung dịch thử (2) và dung dịch chuẩn (1).

Tính hàm lượng $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$ trong dung dịch thử dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Trong chai lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C. Nếu là chế phẩm vô khuẩn thì chai lọ đựng phải được tiệt trùng, gắn kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Thuốc nang, dịch treo uống.

NANG FLUCLOXACILIN**Capsulae Flucloxacillini**

Là nang cứng chứa flucloxacilin natri.

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 flucloxacilin, $C_{19}H_{17}ClFN_3O_5S$, từ 92,5 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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 flucloxacilin natri.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (25 : 75). Thay đổi tỷ lệ acetonitril nếu cần để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,1 g flucloxacilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút 1 ml dung dịch thử pha loãng thành 100 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,01 % và cloxacilin natri chuẩn 0,01 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloxacilin và pic flucloxacilin không nhỏ hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính (flucloxacilin).

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat

0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (25 : 75). Thay đổi tỷ lệ acetonitril nếu cần để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 50 mg flucloxacilin cho vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,011 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,01 % và cloxacilin natri chuẩn 0,01 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloxacilin và pic flucloxacilin không nhỏ hơn 2,5.

Tính hàm lượng flucloxacilin, C₁₉H₁₇ClFN₃O₅S, trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₉H₁₇ClFN₃O₅S trong flucloxacilin natri chuẩn.

1 mg flucloxacilin natri tương đương với 0,9538 mg flucloxacilin C₁₉H₁₇ClFN₃O₅S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

FLUCONAZOL

Fluconazolium



C₁₃H₁₂F₂N₆O

Pt.l: 306,3

Fluconazol là 2-(2,4-difluorophenyl-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₃H₁₂F₂N₆O, tinh theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Đa hình. Dễ tan trong methanol, tan trong aceton, khó tan trong nước.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của fluconazol chuẩn. Nếu phổ của chất chuẩn và chế phẩm đo ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn vào một thể tích nhỏ nhất methylen clorid (TT) rồi bốc hơi đến khô trên cách thủy. Ghi lại phổ hồng ngoại của các cần thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20,0 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).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni format 0,063 % (14 : 86).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg fluconazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A) trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3,0 mg tạp chất B chuẩn của fluconazol trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2,0 mg tạp chất C chuẩn của fluconazol bằng pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được và 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của fluconazol.

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B và sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với fluconazol (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của fluconazol ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

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

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

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: (2RS)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)propan-2-ol.

Tạp chất B: 2-[2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Tạp chất C: 1,1'-(1,3-phenylen)di-1H-1,2,4-triazol.

Tạp chất D: 2-(4-fluorophenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Tạp chất E: 1-[(6RS)-4,6-difluoro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexa-1,4-dienyl]ethanon.

Tạp chất F: (2RS)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,2-diol.

Tạp chất H: (2RS)-1-bromo-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Tạp chất G: Acid [3-[(2RS)-2-(2,4-difluorophenyl)oxiran-2-yl)methyl]1H-1,2,4-triazol-1-yl]methansulfonic.

Tạp chất I: 4-amino-1-[(2RS)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-4H-1,2,4-triazolium.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13)

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - methanol (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. 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; 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 0,125 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 15,32 mg C₁₃H₁₂F₂N₆O.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

NANG FLUCONAZOL

Capsulae Fluconazoli

Là viên nang cứng có chứa fluconazol.

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

Hàm lượng fluconazol, C₁₃H₁₂F₂N₆O, 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: Dicloromethan - methanol - amoniac (80 : 20 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g fluconazol với 10 ml methanol (TT), lọc lấy dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 g fluconazol chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

B. Ghi phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử trong phần Định lượng (Phụ lục 4.1). Phổ hấp thụ này có hai cực đại hấp thụ ở 261 và 267 nm và một cực tiểu hấp thụ ở 264 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc (loại bỏ dịch lọc đầu).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.

Dung dịch vô nang: Cho một vỏ nang rỗng vào một cốc của máy thử độ hòa tan và tiến hành như mẫu thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch vô nang và dung dịch đối chiếu ở cực đại 261 nm (Phụ lục 4.1). Dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, được hòa tan từ nang. Biết rằng mật độ quang của mẫu thử là hiệu số mật độ quang thu được từ dung dịch thử và dung dịch vô nang. **Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng fluconazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang thuốc, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg fluconazol cho vào bình định mức 100 ml, thêm một lượng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc kỹ để hòa tan fluconazol, thêm cùng dung môi đến định mức, lắc kỹ và lọc. Loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với cùng dung môi thành 25,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng khoảng 200 µg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 261 nm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, trong nang dựa vào mật độ quang của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ fluconazol trong dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô.

Loại thuốc

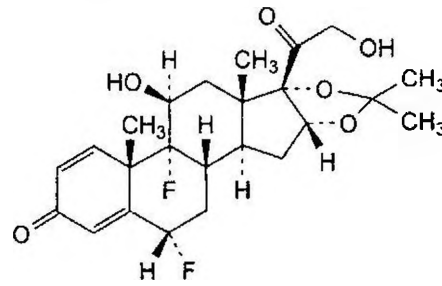
Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg, 150 mg.

FLUOCINOLON ACETONID

Fluocinolonom acetoniidum



$C_{24}H_{30}F_2O_6$

P.t.l: 452,5

Fluocinolon acetonid là 6α,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{24}H_{30}F_2O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Tan trong aceton và ethanol, thực tế không tan trong nước.

Định tính

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

Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong ethanol (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ của cần mới.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải có thời gian lưu tương tự thời gian lưu của pic fluocinolon acetonid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Góc quay cực riêng

Từ +100° đến +104°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Trộn đều 450 ml acetonitril (TT) và 500 ml nước, để cân bằng rồi thêm nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều lại.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg fluocinolon acetonid chuẩn và 2,5 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong 45 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ từ ngoại ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu của triamcinolon acetonid khoảng 8,5 min, fluocinolon acetonid khoảng 10 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic triamcinolon acetonid và pic fluocinolon acetonid không được nhỏ hơn 3,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %). Không được có quá 1 pic phụ có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methyl-ethylidenedioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-oi.

Tạp chất B: Acid 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methyl-ethylidenedioxy)-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.

Tạp chất D: 6α,9-Difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al.

Tạp chất C: 6α,9-Difluoro-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (fluocinolon).

Tạp chất E: 9,11β-Epoxy-6α-fluoro-21-hydroxy-16,17-(1-methyl-ethylidenedioxy)-9β-pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất F: 6α-Fluoro-21-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregn-4-en-3,20-dion.

Tạp chất G: 6α-Fluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3,20-dioxopregna-4-en-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Hoà tan 50,0 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng ethanol 96 % (TT). Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 238 nm.

Tính hàm lượng của C₂₄H₃₀F₂O₆ trong chế phẩm theo độ hấp thụ riêng ở bước sóng 238 nm là 355.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

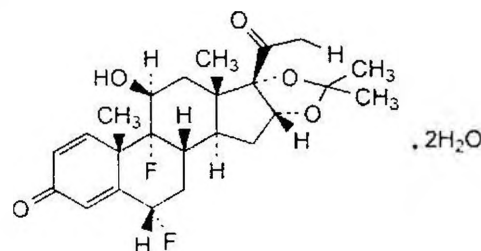
Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

FLUOCINOLON ACETONID DIHYDRAT

Fluocinolonum acetonidum dihydricum



C₂₄H₃₀F₂O₆.2H₂O

P.t.l: 488,5

Fluocinolon acetonid dihydrat là 6α,9α-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17α-isopropylidenedioxypregna-1,4-dien-3,20-dion dihydrat, phải chứa từ 96,0 % đến 104,0 % C₂₄H₃₀F₂O₆, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong aceton, tan trong ethanol tuyệt đối, hơi tan trong dicloromethan và trong methanol; thực tế không tan trong nước và hexan.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của fluocinolon acetonid dihydrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G. Thấm ướt bản mỏng bằng hỗn hợp dung môi: Formamid - aceton (1 : 9), đặt bản mỏng trong bình kín, để dung môi chạy lên hết bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để bay hết dung môi. Sử dụng bản mỏng trong vòng 2 h và triển khai sắc ký theo chiều thấm dung môi.

Dung môi khai triển: Toluen - cloroform - cyclohexan (29 : 56 : 115).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp cloroform - methanol (9 : 1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg fluocinolon acetonid chuẩn trong hỗn hợp cloroform - methanol (9 : 1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 1,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Để dung môi bay hơi, sấy bản mỏng ở 120 °C trong 15 min và phun dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol (TT) tiếp tục sấy ở 120 °C trong 10 min, để nguội và quan sát dưới ánh sáng ban ngày hoặc ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết chính.

C. Tiến hành theo các điều kiện của phép thử B.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 1,5 ml *acid acetic băng (TT)* trong bình gạn, thêm 0,5 ml *dung dịch crom (VI) oxyd 2 %* và để yên 30 min. Thêm 5 ml nước và 2 ml *dicloromethan (TT)* và lắc mạnh trong 2 min. Để yên cho phân lớp và dùng lớp dưới. Chuẩn bị dung dịch đối chiếu như Dung dịch thử nhưng sử dụng 10 mg fluocinolon acetonid chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +92° đến +96°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Chuẩn bị dung dịch 1 % chế phẩm trong *1,4-dioxan (TT)* để đo.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *ethanol (TT)*. Dung dịch thu được có độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 239 nm từ 345 đến 375, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: *Acetonitril - nước (45 : 55)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg fluocinolon acetonid chuẩn và 2,5 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong dung dịch *acetonitril 45 % (kl/ft)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4.6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm)*.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của triamcinolon acetonid với pic của fluocinolon acetonid ít nhất là 3,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic chính.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

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

Không được có quá 1 pic phụ có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Nước

Từ 7,0 % đến 8,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Tiến hành theo Phụ lục 10.8: Định lượng các steroid bằng tetrazolin.

Tính hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong fluocinolon acetonid chuẩn đã dùng.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

KEM FLUOCINOLON***Cremoris Fluocinoloni***

Là kem bôi trên da có chứa fluocinolon acetonid hoặc fluocinolon acetonid dihydrat.

Hàm lượng fluocinolon, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, từ 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

Tính chất

Thuốc kem có màu trắng hoặc trắng hơi ngà, đồng nhất.

Định tính

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

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *n-Hexan - cloroform - methanol - triethylamin (60 : 40 : 10 : 1)*.

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,25 mg fluocinolon acetonid với 2 ml *cloroform (TT)*, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc mạnh. Làm lạnh trong nước

đá 15 min, ly tâm 3000 r/min trong 15 min. Gạn lấy dịch trong phía trên. Làm bay hơi dung dịch thu được tới khô trên cách thủy. Hòa tan cần trong 1 ml *cloroform* (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch fluocinolon acetonid chuẩn 0,025 % trong *cloroform* (TT).

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 khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, sấy ở 105 °C trong 5 min. Phun *dung dịch xanh tetrazolium* (TT) lên bản mỏng còn nóng. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu sắc và vị trí với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *n-Hexan - cloroform - methanol - acid acetic* (58 : 40 : 2 : 0,1).

Dung dịch A: Trộn đều 80 thể tích *methanol* (TT) vào 20 thể tích *dung dịch lithi clorid* 25 %.

Chuẩn bị các dung dịch sắc ký:

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid từ 0,20 % đến 0,025 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,025 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,005 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform* (TT).

Dung dịch thử (1a): Lấy một lượng chế phẩm có chứa khoảng 2,5 mg fluocinolon acetonid. Thêm 60 ml dung dịch A và phân tán bằng cách lắc mạnh. Thêm 100 ml *cyclohexan* (TT), lắc nhẹ nhàng trong 2 min, để tách lớp. Tách lấy lớp nước - methanol một cách cẩn thận, tránh không để các tiểu phân rắn ở bề mặt giữa hai lớp lẫn vào. Tiến hành chiết một lần nữa như trên với 25 ml dung dịch A. Gộp các dịch chiết nước - methanol, thêm một dung dịch chứa 11 g *phèn chua* (TT) trong 214 ml *nước*, sau đó thêm 50 ml *cloroform* (TT). Lắc mạnh 3 min, để tách lớp và lọc lớp *cloroform* qua giấy lọc đã thấm ướt trước bằng *cloroform* (TT) (giấy lọc Whatman số 1 là phù hợp), chú ý tránh không để các tiểu phân rắn ở bề mặt giữa hai lớp lẫn vào. Tiếp tục chiết như trên với lần lượt 50 ml và 10 ml *cloroform* (TT). Lọc các dịch chiết *cloroform* qua cùng một giấy lọc trên. Bốc hơi dịch lọc tới khô trên cách thủy. Hòa tan cần thu được trong 5 ml *cloroform* (TT) và chuyển vào bình định mức 10 ml với sự trợ giúp của *cloroform* (TT), pha loãng bằng *cloroform* (TT) vừa đủ 10 ml.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,050 % vào dung dịch *cloroform* trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,01 %

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,01 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,002 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform*.

Dung dịch thử (1): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa khoảng 1 mg fluocinolon acetonid.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,02 % vào dung dịch *cloroform* trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,00625 %

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,00625 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,00125 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform*.

Dung dịch thử (1): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,62 mg fluocinolon acetonid.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,0125 % vào dung dịch *cloroform* trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,0025 %

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,0025 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,0005 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform*.

Dung dịch thử (1): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa 0,25 mg fluocinolon acetonid.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,005 % vào dung dịch *cloroform* trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 243 nm.

Tốc độ dòng: 1.8 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 các dung dịch chuẩn và các dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải (Rs) giữa các pic fluocinolon acetonid và phenacetin phải lớn hơn 2, và các hệ số dung lượng (k') của fluocinolon acetonid và phenacetin là khoảng 3 và 2. Nếu các điều kiện trên không đạt được thì điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động, tăng nồng độ methanol để giảm hệ số k' và giảm nồng độ methanol để tăng hệ số k'. Nếu điều chỉnh như vậy mà vẫn không thu được các điều kiện qui định thì cột sắc ký không phù hợp. Nếu giá trị k' thu được nằm trong điều kiện qui định nhưng giá trị Rs dưới 2 thì giảm 5 % nồng độ *cloroform* trong pha động để tăng thời gian lưu của cả fluocinolon acetonid và phenacetin và điều chỉnh lại giá trị k' tới các trị số qui định bằng cách tăng nồng độ methanol. Lặp lại quá trình điều chỉnh *cloroform* và methanol cho tới khi thu được các giá trị Rs và k' phù hợp.

Tính hàm lượng (%) fluocinolon acetonid, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong fluocinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid dùng tại chỗ.

Hàm lượng thường dùng

0,01 %, 0,025 %, 0,05 %.

DUNG DỊCH FORMALDEHYD

Formaldehydi solutio

Formalin

CH₂O

P.t.l: 30,03

Dung dịch formaldehyd (35 %) phải chứa từ 34,5 % đến 38,0 % (kl/kl) formaldehyd (CH₂O), có chứa methanol làm chất bảo quản.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu.

Trộn lẫn được với nước và ethanol 96 %. Có thể bị đục trong quá trình bảo quản.

Định tính

A. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước. Lấy 0,05 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml dung dịch muối natri của acid chromotropic 1,5 %, 2 ml nước và 8 ml acid sulfuric đậm đặc (TT). Màu xanh tím hoặc đỏ tím xuất hiện trong vòng 5 min.

B. Lấy 0,1 ml dung dịch S, thêm 10 ml nước, 2 ml dung dịch phenylhydrazin hydroclorid 1 % mới pha, 1 ml dung dịch kali fericyanid 5 % (TT) và 5 ml acid hydrocloric đậm đặc (TT). Màu đỏ đậm tạo thành.

C. Trộn 0,5 ml chế phẩm với 2 ml nước và 2 ml dung dịch bạc nitrat 2 % (TT) trong ống nghiệm. Thêm dung dịch amoniac 2 M (TT) đến kiềm nhẹ. Đun nóng trên cách thủy. Tủa xám hay gương bạc tạo thành.

D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng.

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Pha loãng 10 ml chế phẩm thành 50 ml bằng nước không chứa carbon dioxyd (TT). Lọc nếu cần. Dung dịch S phải không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE) để làm chuyển màu chỉ thị sang đỏ không được quá 0,4 ml.

Methanol

Từ 9,0 % đến 15,0 % (tt/tt).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch nội chuẩn: Pha loãng 10 ml ethanol thành 100 ml bằng nước [dùng ethanol có hàm lượng methanol nhỏ hơn 0,005 % (tt/tt) làm nội chuẩn].

Dung dịch chuẩn: Lấy 1 ml methanol (TT), thêm 10 ml dung dịch nội chuẩn và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch nội chuẩn và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh dài 1,5 m đến 2,0 m và đường kính trong từ 2 mm đến 4 mm, chất mang là ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer (150 μm đến 180 μm).

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 30 ml/min đến 40 ml/min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ cột ở 120 °C, nhiệt độ buồng tiêm và detector ở 150 °C.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn. Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của các pic không nhỏ hơn 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methanol và ethanol ít nhất là 2,0.

Tiêm riêng rẽ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng % của methanol.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Trong bình định mức dung tích 100 ml có chứa 2,5 ml nước và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), cân 1,000 g chế phẩm vào bình, lắc và thêm nước tới vạch. Lấy 10,0 ml dung dịch, thêm 30,0 ml dung dịch iod 0,1 N (CE). Trộn đều và thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Sau 15 min, thêm 25 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 2 ml dung dịch hồ tinh bột (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CE).

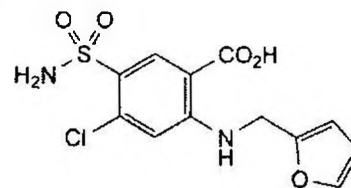
1 ml dung dịch iod 0,1 N (CE) tương đương với 1,501 mg CH₂O.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 25 °C.

FUROSEMID

Furosemidum



C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

P.t.l: 330,7

Furosemid là acid 4-cloro-2-[(fural-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₂H₁₁ClN₂O₅S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong nước và methylen clorid. Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của furosemid chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chất chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và furosemid chuẩn trong *aceton* (TT), bay hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ của cân mới.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT).

Phổ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có 3 cực đại hấp thụ ở bước sóng 228 nm, 270 nm và 333 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 270 nm và bước sóng 228 nm phải từ 0,52 đến 0,57.

C. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 %* (TT). Trộn 5 ml dung dịch thu được với 10 ml *nước*. Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT) và đun hồi lưu 15 min. Để nguội và thêm 18 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 %* (TT). Để yên 3 min, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfamic 2,5 %* (TT) và trộn đều. Thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydrochlorid 0,5 %* (TT). Màu đỏ tím sẽ xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Hòa tan 2,0 g *kali dihydrophosphat* (TT) và 2,5 g *cetrimid* (TT) trong 700 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *amoniac* (TT) và thêm 300 ml *propanol* (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất A chuẩn của furosemid trong pha động, thêm 2,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 20,0 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 2 mg furosemid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C và tạp chất D) trong 2,0 ml 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).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

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

Thời gian lưu tương đối so với furosemid (thời gian lưu khoảng 9 min); Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của furosemid ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 1,4; tạp chất D là 2,0.

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

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic tạp chất A 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: Acid 2-cloro-4-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất B: Acid 2,4-dicloro-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất C: Acid 2-amino-4-cloro-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất D: Acid 2,4-bis[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất E: Acid 2,4-diclorobenzoic.

Tạp chất F: Acid 4-cloro-5-sulfamoyl-2-[[[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]methyl]amino]benzoic.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Lắc 0,5 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 0,2 ml *acid nitric* (TT) trong 5 min, để yên 15 min, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Lắc 1,0 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 0,2 ml *acid acetic* (TT) và 30 ml *nước cất* trong 5 min, để yên 15 min, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
 Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 8. Dùng 0,5 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

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

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 40 ml dimethylformamid (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 33,07 mg C₁₂H₁₁ClN₂O₅S.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu quai.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN FUROSEMID

Tabellae Furosemidi

Là viên nén chứa furosemid.
 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 furosemid, C₁₂H₁₁ClN₂O₅S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

- A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 360 nm phải có 3 cực đại ở 228 nm và 271 nm và 333 nm.
- B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 25 mg furosemid với 10 ml ethanol (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy tới khô. Hòa tan cân trong 2,5 ml ethanol (TT) và thêm 2 ml dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT), màu xanh lá tạo thành, sau đó chuyển sang màu đỏ sẫm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
 Pha động: Propanol - dung dịch đệm (30 : 70).
 Dung dịch đệm: Hòa tan 2 g kali dihydrophosphat (TT) và 2,5 g cetrimid (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng amoniac (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.
 Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid và hòa tan trong vừa đủ 50 ml pha động, lắc đều, lọc.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, thời gian chạy sắc ký bằng 3 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, không được có pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng (nếu cần) dịch lọc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ furosemid khoảng 0,001 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT) làm mẫu trắng. Tiến hành đo song song với dung dịch furosemid chuẩn có nồng độ 0,001 % pha trong dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT). Tính lượng furosemid, C₁₂H₁₁ClN₂O₅S, hòa tan trong viên.
 Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng furosemid, C₁₂H₁₁ClN₂O₅S, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid cho vào bình định mức 100 ml và lắc với 60 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) trong 10 min. Thêm dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) đến định mức, lắc đều. Lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dung dịch lọc này vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến định mức bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 271 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng furosemid, C₁₂H₁₁ClN₂O₅S, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 580 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 271 nm.

Bảo quản

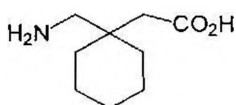
Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng

20 mg; 40 mg.

GABAPENTIN**Gabapentinum**

$C_9H_{17}NO_2$

P.t.l: 171,2

Gabapentin là acid [1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_9H_{17}NO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid loãng và các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của gabapentin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và gabapentin chuẩn khác nhau, thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi dung môi tới khô và ghi lại phổ mới của các cần thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic* (TT), 19,5 ml *methanol* (TT) và 30 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

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

Dung dịch A: Hòa tan 2,32 g *amoni dihydrophosphat* (TT) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,58 g *amoni dihydrophosphat* (TT) và 1,83 g *natri perclorat* (TT) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 1,8 bằng *acid perchloric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.

Pha động: *Acetonitril* (TT₁) - *dung dịch đệm* (24 : 76).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 7,0 mg tạp chất A chuẩn của gabapentin và 10 mg tạp chất B chuẩn của gabapentin trong *methanol* (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,140 g gabapentin chuẩn trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 7,0 mg tạp chất D chuẩn của gabapentin trong 25 ml *methanol* (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian chạy sắc ký gấp 4 lần thời gian lưu của gabapentin.

Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với gabapentin (thời gian lưu khoảng 4 min) của tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất B khoảng 2,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B ít nhất phải bằng 2,3.

Để tránh hiện tượng pic lưu giữa hai sắc ký đồ, rửa cột sắc ký bằng *acetonitril* (TT₁) giữa hai lần tiêm.

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

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

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

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

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

Tiến hành như mô tả trong phép thử A với một số thay đổi như sau:

Pha động: *Methanol* (TT₁) - *acetonitril* (TT₁) - *dung dịch đệm* (30 : 35 : 35).