

Clorid và monoclorhydrin

Không được quá 250 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
 Thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) vào 10 ml dung dịch S và đun nóng trên cách thủy 5 min. Để nguội, thêm 3 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
 Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một hỗn hợp nước - ethanol 96 % (1 : 9), và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp 2. Pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) trong hỗn hợp nước - ethanol 96 % (1 : 9) để thu được dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu. Dùng dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu này để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
 (1,000 g; 60 °C; áp suất giảm; 3 h).

Tro sulfat

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

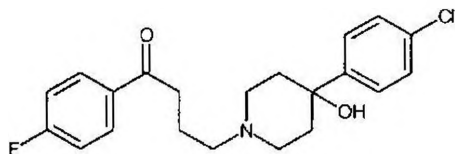
Định lượng

Thêm 10,0 ml hỗn hợp vừa mới chuẩn bị gồm 1 thể tích anhydrid acetic (TT) và 7 thể tích pyridin (TT) vào 0,500 g (m g) chế phẩm. Đun sôi dưới ống sinh hàn ngược 45 min. Để nguội và thêm 25 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 1 N (CD) sử dụng 0,25 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị (n_1 ml). Song song làm mẫu trắng (n_2 ml). Tính hàm lượng phần trăm của guaifenesin $C_{10}H_{14}O_4$ bằng công thức:

$$\frac{19,82(n_2 - n_1)}{2m}$$

Loại thuốc

Long đờm.

HALOPERIDOL**Haloperidolum**

$C_{21}H_{23}ClFNO_2$

P.t.l: 375,9

Haloperidol là 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol, methanol và methylen clorid.

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 haloperidol chuẩn. Chuẩn bị chế phẩm dưới dạng đĩa.

B. Điểm chảy từ 150 °C đến 153 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel.

Dung môi khai triển: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch natri clorid 5,8 % (10 : 45 : 45).

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình chưa bão hòa dung môi khai triển trên một khoảng dài 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí và kích thước như 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 hai vết riêng biệt cho dù không tách rời nhau hoàn toàn.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml ethanol (TT). Thêm 0,5 ml dung dịch dinitrobenzen (TT) và 0,5 ml dung dịch kali hydroxyd 2 M trong ethanol (TT). Có màu tím xuất hiện và chuyển sang nâu đỏ sau 20 min.

E. Cho 0,1 g chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT). Đun nóng trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội. Hòa tan cân bằng 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và lọc. Hòa loãng 1 ml dịch lọc bằng 1 ml nước. Dung dịch thu được cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chế phẩm 1,0 % trong dung dịch acid lactic 1,0 % (tt/tt) trong nước phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V₇ (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 A: Dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,7 %.

Pha động B: Acetonitril (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg haloperidol chuẩn và 2,5 mg bromperidol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) nhồi base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (%tt/tt)	Ghi chú
0 - 15	90 → 50	10 → 50	Gradient tuyến tính
15 - 20	50	50	Đẳng dòng
20 - 25	90	10	Chuyển về tỷ lệ ban đầu

Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất đạt 50 % của thang đo.

Thời gian lưu của haloperidol khoảng 5,5 min và bromperidol khoảng 6 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của haloperidol và bromperidol đạt ít nhất là 3,0. Nếu cần thiết, có thể điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động hay điều chỉnh thời gian của chương trình gradient dung môi.

Tiêm lần lượt methanol (TT) làm mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).

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

Diện tích của bất cứ pic nào không phải là pic chính cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

Bỏ qua các pic tương ứng với pic thu được trên sắc ký đồ của mẫu trắng và các pic nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Quá trình định lượng phải tránh ánh sáng.

Cân 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích acid acetic khan (TT) và 7 thể tích methylethylketon (TT). Thêm 2 giọt dung dịch a-naphtholbenzein (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) đến khi dung dịch chuyển thành màu xanh (Phụ lục 10.6). Song song tiến hành làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 37,59 mg C₂₁H₂₃ClFNO₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

An thần.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm, dung dịch uống, dung dịch uống nồng độ cao.

VIÊN NÉN HALOPERIDOL

Tabellae Haloperidoli

Là viên nén chứa haloperidol.

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 haloperidol, C₂₁H₂₃ClFNO₂, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 10 mg haloperidol, thêm 10 ml nước và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc kỹ và chiết với 10 ml ether (TT). Lọc dịch chiết ether qua lớp bông, bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy cẩn thu được ở nhiệt độ 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của haloperidol hay với phổ của haloperidol chuẩn.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dung dịch amoni acetat - nước - 1,4-dioxan (0,5 : 20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg haloperidol với 10 ml cloroform (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cẩn trong 1 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng dưới dòng khí ẩm trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu cho vết rõ ràng.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Áp dụng cho viên có hàm lượng haloperidol dưới 2 mg.

Pha động: Dung dịch amoni acetat 1,0% - acetonitril (55 : 45).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng haloperidol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,005%.

Dung dịch thử: Cho 1 viên nén vào 10 ml pha động, để cho viên rã hoàn toàn và lắc siêu âm 2 min, ly tâm để thu được dung dịch trong. Pha loãng bằng pha động (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,005%.

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 247 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng haloperidol, C₂₁H₂₃ClFNO₂, có trong một viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₁H₂₃ClFNO₂ của haloperidol chuẩn.

Định lượng

Viên nén có hàm lượng haloperidol không dưới 2 mg

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Độ đồng đều hàm lượng.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng haloperidol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,020%.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg haloperidol vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 2 min. Pha loãng bằng pha động tới định mức, lắc đều. Lọc.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng haloperidol, C₂₁H₂₃ClFNO₂, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₁H₂₃ClFNO₂ của haloperidol chuẩn.

Viên nén có hàm lượng haloperidol dưới 2 mg

Sử dụng giá trị trung bình của 10 kết quả thu được trong phần Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

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

Loại thuốc

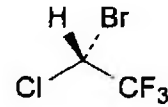
Thuốc an thần.

Hàm lượng thường dùng

0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg và 20 mg.

HALOTHAN

Halothanum



và đồng phân đối quang

C₂HBrClF₃

P.t.l: 197,4

Halothan là (RS)-2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroethan và được thêm 0,01% (kl/kl) thymol.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu, tính linh động, nặng, không dễ cháy, khó tan trong nước, hòa trộn được với ethanol, ether và trichloroethylen.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của halothan. Phô của chế phẩm được đo trong công có độ dày 0,1 mm.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Khoảng chung cất.

C. Thêm 0,1 ml chế phẩm vào 2 ml 2-methyl-2-propanol (TT). Thêm 1 ml dung dịch đồng edetat (TT); 0,5 ml amoniac đậm đặc (TT) và một hỗn hợp gồm 0,4 ml dung dịch hydrogen peroxyd 100 tt (TT) và 1,6 ml nước. Đun nóng trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min, làm nguội và thêm 0,3 ml acid acetic băng (TT). Song song làm mẫu trắng.

Lấy 1 ml mỗi dung dịch thử và trắng thêm vào 0,5 ml hỗn hợp đồng thể tích vừa mới chuẩn bị của dung dịch alizarin S (TT) và dung dịch zirconyl nitrat (TT). Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch trắng có màu đỏ.

Lấy 1 ml mỗi dung dịch thử và trắng thêm vào 1 ml dung dịch đệm pH 5,2 (TT), 1 ml dung dịch đỏ phenol (TT) đã được pha loãng 10 lần bằng nước và 0,1 ml dung dịch cloramin 2% (TT). Dung dịch thử có màu xanh tím và dung dịch trắng có màu vàng.

Lấy 2 ml mỗi dung dịch thử và trắng thêm vào 0,5 ml hỗn hợp acid sulfuric - nước (25 : 75); 0,5 ml aceton (TT) và 0,2 ml dung dịch kali bromat 5% và lắc đều. Đun nóng trong cách thủy ở 50 °C trong 2 min, làm nguội và thêm 0,5 ml hỗn hợp đồng thể tích của acid nitric (TT) và nước, và thêm 0,5 ml dung dịch bạc nitrat 1,7% (TT). Dung dịch thử bị đục và tủa trắng xuất hiện sau vài phút, dung dịch trắng vẫn trong.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) vào 20 ml chế phẩm, lắc trong 3 min và để tách lớp. Lấy lớp nước và thêm vào 0,2 ml dung dịch đỏ tia bromocresol (TT).

Không quá 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) hay 0,6 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) được dùng để làm chuyển màu của chỉ thị.

Tỷ trọng

Từ 1,872 đến 1,877 (Phụ lục 6.5).

Khoảng chưng cất (Phụ lục 6.8)

Chế phẩm được cất hoàn toàn ở nhiệt độ từ 49,0 °C đến 51,0 °C và 95 % chế phẩm được cất trong khoảng nhiệt độ chênh lệch 1,0 °C.

Tạp chất bay hơi

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Không được quá 0,005 %.

Sử dụng trichlorotrifluoroethan chuẩn làm chất chuẩn nội.

Dung dịch thử (1): Sử dụng chế phẩm.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml trichlorotrifluoroethan chuẩn thành 100,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng chế phẩm.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (2,75 m × 5 mm) được nhồi diatomit đã được silan hóa dùng cho sắc ký khí có kích thước từ 180 µm đến 250 µm; 1,8 m đầu tiên được tẩm với 30 % (kl/kl) của macrogol 400 (TT) và phần còn lại được tẩm với 30 % (kl/kl) của dinonyl phthalat (TT).

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

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột ở 50 °C.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm các dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), tổng diện tích các pic phụ, trừ pic chính và pic chuẩn nội, không được lớn hơn diện tích pic chuẩn nội, hiệu chỉnh nếu bất kỳ pic tạp nào có cùng thời gian lưu với pic chuẩn nội.

Bromid và clorid

Dung dịch S: Lấy 10 ml chế phẩm thêm vào 20 ml nước và lắc trong 3 min và lấy lớp nước.

Lấy 5 ml dung dịch S thêm vào 5 ml nước, 0,05 ml acid nitric (TT) và 0,2 ml dung dịch bạc nitrat 4,25 % (TT).

Dung dịch này không được đục hơn hỗn hợp của 5 ml dung dịch S và 5 ml nước.

Brom và clor

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml dung dịch kali iodid - tinh bột (TT). Không được có màu xanh.

Thymol

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,10 g menthol (TT) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Lấy 20,0 ml chế phẩm và thêm vào 5,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20,0 mg thymol (TT) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 20 ml dung dịch thu được và thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản silica nung chảy (15 m × 0,53 mm) được bao một lớp phim mỏng 1,5 µm poly (dimethyl) siloxan.

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 15 ml/min. Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột ở 150 °C, buồng tiêm ở 170 °C và detector ở 200 °C.

Thể tích tiêm: 1,0 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn nội, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic thymol không được nhỏ hơn 75 % và không được lớn hơn 115 % diện tích của pic thymol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu [0,008 % đến 0,012 % (kl/kl)].

Cẩn không bay hơi

Không được quá 0,002 %.

Làm bay hơi 50 ml chế phẩm tới khô trên cách thủy và sấy cẩn trong tủ sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h. Khối lượng cẩn còn lại không được quá 1 mg.

Bảo quản

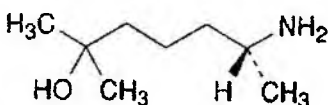
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 25 °C. Nguyên liệu làm đồ đựng phải không tương kị với halothan.

Loại thuốc

Thuốc mê bay hơi hít qua đường thở.

HEPTAMINOL HYDROCLORID

Heptaminoli hydrochloridum



và đồng phân đối quang . HCl

C₈H₁₉NO.HCl

P.t.l.: 181,7

Heptaminol hydroclorid là (6RS)-6-amino-2-methylheptan-2-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₈H₁₉NO.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Ổ mực Tạt chất liên quan, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, dung dịch thử (2) phải cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu (2).

C. Thêm 4 ml nước và 2 ml dung dịch amoni ceri nitrat 20 % trong dung dịch acid nitric 4 M vào 1 ml dung dịch S, màu nâu da cam xuất hiện.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,3 ml dung dịch acid hydroclorid 0,01 N (CĐ) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch phải có màu đỏ. Thêm 0,6 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) dung dịch phải có màu vàng.

Tạt chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - dioxan - 2-propanol (10 : 50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml với methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử được thành 50,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,10 g heptaminol hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10,0 mg tạt chất A chuẩn của heptaminol [(2RS)-6-methylhept-5-en-2-amin] trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 10,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (5): Lấy 2,5 ml dung dịch đối chiếu (3), thêm 0,5 ml dung dịch thử (2) và pha loãng thành 5 ml với methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử (1), thử (2), đối chiếu (1), (2), (4) và (5). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod ít nhất 15 h.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối

chiếu (5) cho 2 vết chính tách nhau rõ ràng và dung dịch đối chiếu (1) cho 1 vết chính.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1): Vết tương ứng với vết tạt chất A không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %); bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính và vết tạt chất A không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Kim loại nặng

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

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

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 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 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 đã tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương ứng với 18,17 mg C₈H₁₉NO.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc điều trị hạ huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN HEPTAMINOL

Tabellae Heptaminoli

Là viên nén chứa heptaminol 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 heptaminol, C₈H₁₉NO.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dioxan - 2-propanol - amoniac (50 : 50 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 100 mg heptaminol hydroclorid với 10 ml *methanol* (TT), lọc. **Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch heptaminol hydroclorid chuẩn nồng độ 10 mg/ml trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để bay hết dung môi rồi đặt vào bình bão hòa hơi iod đến khi xuất hiện các vết. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg heptaminol hydroclorid với 10 ml *nước*, lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 ml *dung dịch amoni ceri nitrat 20 % trong acid nitric 4 M* sẽ xuất hiện màu nâu da cam.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg heptaminol hydroclorid với 20 ml *nước*, lọc. Dịch lọc cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Định lượng

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 140 mg heptaminol hydroclorid, hòa tan trong 50 ml *ethanol 96 %* (TT), thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 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 thế tích dung dịch chuẩn độ tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương ứng với 18,17 mg C₈H₁₉NO.HCl.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

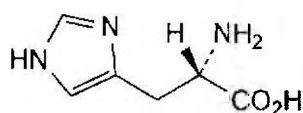
Điều trị hạ huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

187,8 mg heptaminol hydroclorid.

HISTIDIN

Histidinum



C₆H₉N₃O₂

P.t.l: 155,2

Histidin là acid (S)-2-amino-3-(imidazol-4-yl)propanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₆H₉N₃O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể không màu, tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của histidin chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và histidin chuẩn trong một thể tích tối thiểu *nước*, bay hơi đến khô ở 60 °C và ghi phổ mới các căn thu được.

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

C. Trong phần Các chất dương tính với ninhydrin, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 7 ml *nước* và thêm 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 20 %* (TT). Hòa tan 50 mg *acid sulfanilic* (TT) trong hỗn hợp gồm 0,1 ml *acid hydrocloric* (TT) và 10 ml *nước*, thêm 0,1 ml *dung dịch natri nitrit 10 %* (TT). Thêm dung dịch thứ hai vào dung dịch thứ nhất và trộn đều. Màu đỏ cam tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước cất* bằng cách đun nóng trong cách thủy và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +11,4° đến +12,4°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,75 g chế phẩm trong 12,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 %* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.

Chất dương tính với ninhydrin

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

Bản mỏng: *Silica gel*.

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

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

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 50 ml bằng *nước*.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg histidin chuẩn và 10 mg prolin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch ninhydrin 0,2 %* (TT). Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào,

ngoài vết chính không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5%). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ ràng.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Amoni

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1).

Lấy 50 mg chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp B. Dùng 0,1 ml dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH_4 (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13)

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml methyl isobutyl keton (TT) và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml nước và lắc trong 3 min. Lấy lớp nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 15 ml nước bằng cách đun nóng nhẹ nếu cần, và pha loãng thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 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 0,130 g chế phẩm trong 50 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD) tương đương với 15,52 mg $C_6H_9N_3O_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

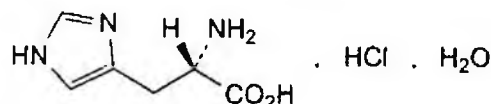
Acid amin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

HISTIDIN HYDROCLORID MONOHYDRAT

Histidini hydrochloridum monohydricum



$C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

P.t.l: 209,6

Histidin hydrochlorid monohydrat là acid (2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic hydrochlorid monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{10}ClN_3O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hoặc tinh thể không màu, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, C, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

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

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

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử pH.

D. Trong phân Các chất dương tính với ninhydrin, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

E. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 7 ml nước và thêm 3 ml dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT). Hòa tan 50 mg acid sulfanilic (TT) trong hỗn hợp 0,1 ml acid hydrochloric (TT) và 10 ml nước, thêm 0,1 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT). Thêm dung dịch thứ hai vào dung dịch thứ nhất và trộn đều. Màu đỏ cam tạo thành.

F. Khoảng 20 mg chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

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

pH

Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +9,2° đến +10,6°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,75 g chế phẩm trong 12,0 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với nước.

Chất dương tính với ninhydrin

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

Bản mỏng: Silica gel.

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

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

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 50 ml bằng nước.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg histidinhydroclorid monohydrat chuẩn và 10 mg prolin chuẩn trong nước 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. Làm khô vết chấm bằng luồng không khí. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT). Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào, ngoài vết chính không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ ràng.

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Amoni

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1).

Lấy 50 mg chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp B. Dùng 0,1 ml dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH₄ (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Trong một bình gạn, hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT). Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml methyl isobutyl keton (TT₁) và lắc trong 3 min. Gộp các lớp dung môi hữu cơ đã chiết, thêm 10 ml nước và lắc trong 3 min. Lấy lớp nước và tiến hành thử.

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

Mất khối lượng đo làm khô

Từ 7,0 % đến 10,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 145 °C đến 150 °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 0,160 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 19,16 mg C₇H₈ClN₃O₄S₂.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

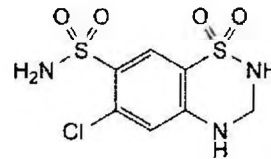
Acid amin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

HYDROCLOROTHIAZID

Hydrochlorothiazidum



C₇H₈ClN₃O₄S₂

P.t.t: 297,7

Hydroclorothiazid là 6-clo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiaziazin-7-sulfonamid 1,1-dioxyd, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % C₇H₈ClN₃O₄S₂ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Rất khó tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong acetone, tan trong dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của hydroclorothiazid chuẩn. Nếu phở của chế phẩm và chất chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau, hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong ethanol (TT₁), bốc hơi đến khô, ghi phở của cần thu được.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT). Đo phở hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được trong khoảng bước

sóng từ 250 nm đến 350 nm, dung dịch phải có cực đại hấp thụ ở các bước sóng 273 nm và 323 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ đo được tại bước sóng 273 nm và tại bước sóng 323 nm phải từ 5,4 đến 5,7.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat (TT).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg clorothiazid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 1/2 bản mỏng. Để khô bản mỏng trong không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách biệt rõ ràng.

D. Đun nóng nhẹ khoảng 1 mg chế phẩm với 2 ml dung dịch mới pha có chứa 0,05 % muối natri của acid chromotropic (TT) trong hỗn hợp đã nguội gồm 35 thể tích nước và 65 thể tích acid sulfuric (TT). Có màu tím xuất hiện.

Giới hạn acid - kiềm

Lắc 0,5 g chế phẩm dạng bột với 25 ml nước trong 2 min và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) và 0,15 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Dung dịch phải có màu vàng. Lượng dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD) cần dùng để làm dung dịch chuyển sang màu đỏ không quá 0,4 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Thêm 60,0 ml methanol (TT₂) và 10,0 ml tetrahydrofuran (TT) vào 940 ml dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁) và trộn đều.

Pha động B: Thêm 50,0 ml tetrahydrofuran (TT) vào hỗn hợp gồm 500 ml methanol (TT₂) và 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁) và trộn đều.

Hỗn hợp dung môi: Pha loãng 50,0 ml hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT₁) và methanol (TT₂) thành 200,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT₁) và methanol (TT₂), siêu âm nếu cần, sau đó pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁).

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 20,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg clorothiazid chuẩn

(tạp chất A) và 3 mg hydrochlorothiazid chuẩn trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT₁) và methanol (TT₂), siêu âm nếu cần, sau đó pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 30,0 mg hydrochlorothiazid chuẩn trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT₁) và methanol (TT₂), siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 3 mg hydrochlorothiazid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất B và C) trong 0,5 ml hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT₁) và methanol (TT₂), siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 2,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm \times 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (4).

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 - 17	100 \rightarrow 55	0 \rightarrow 45
17 - 30	55	45

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 hydrochlorothiazid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của các tạp chất B và C.

Thời gian lưu tương đối so với hydrochlorothiazid (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 2,8.

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 A và pic của hydrochlorothiazid ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 6-Cloro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxyd (clorothiazid).

Tạp chất B: 4-Amino-6-clorobenzen-1,3-disulfonamid (salamid).

Tạp chất C: 6-Cloro-N-[(6-cloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl 1,1-dioxyd)methyl]-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxyd.

Clorid

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 25 ml *aceton* (TT) và pha loãng thành 30 ml bằng *nước*. Dùng 15 ml dung dịch thu được để thử.

Dung dịch đối chiếu: Thêm 5 ml *aceton* (TT) chứa 15 % (tt/tt) *nước* vào 10 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT).

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

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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 4	80	20
4 - 10	80 → 20	20 → 80

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và (3).

Thời gian lưu tương đối so với hydroclorothiazid (thời gian lưu khoảng 2,2 min): Tạp chất A khoảng 0,9.

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 hydroclorothiazid ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng của C₇H₈ClN₃O₄S₂ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của C₇H₈ClN₃O₄S₂ trong hydroclorothiazid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Lợi tiểu thiazid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN HYDROCLOROTHIAZID

Tabellae Hydrochlorothiazidi

Là viên nén chứa hydroclorothiazid.

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 hydroclorothiazid, C₇H₈ClN₃O₄S₂, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên đã nghiền nhỏ có chứa 10 mg hydroclorothiazid với 10 ml *aceton* (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha dung dịch hydroclorothiazid chuẩn 0,1 % trong *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra làm khô bằng một luồng khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sau đó tiếp tục phun bản mỏng dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol 96 % (TT). Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 30 min và ngay lập tức đặt vào bình thủy tinh kín chứa hơi acid nitric trong 15 min [hơi acid nitric có thể được tạo ra bằng cách nhỏ từng giọt dung dịch acid sulfuric 7 M (TT) vào một dung dịch chứa 10 % natri nitrit (TT) và 3 % kali iodid (TT)]. Đặt bản mỏng dưới một luồng khí ẩm trong 15 min và phun dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % trong ethanol 96 %. Nếu cần, để khô và phun lại một lần nữa. Ở mỗi cách phát hiện, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và độ đậm với 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: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁) (10 : 60 : 940).

Pha động B: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁) (50 : 500 : 500).

Dung dịch thử: Chiết một lượng bột thuốc đã nghiền chứa 50 mg hydroclorothiazid với 25 ml hỗn hợp đồng thể tích acetoneitril (TT) và methanol (TT) (dung môi A) và pha loãng thành 100 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁). Lọc qua phễu lọc sợi thủy tinh (Whatman 0,45 µ GD/X là loại thích hợp).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp methanol - acetoneitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁) (1 : 1 : 2).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15 mg hydroclorothiazid chuẩn và 15 mg clorothiazid chuẩn trong 25 ml dung môi A rồi pha loãng thành 100 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT₁). Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung môi A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (3 μm) (Cột Phenosphere ODS 3 μ là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột ít nhất 20 min bằng pha động A. Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Chú thích
0 - 17	100 → 55	0 → 45	Gradient tuyến tính
17 - 30	55	45	Đẳng dòng
30 - 35	55 → 100	45 → 0	Gradient tuyến tính
35 - 50	100	0	Đẳng dòng
50 = 0	100	0	Trở về thành phần dung môi ban đầu

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa pic hydroclorothiazid và clorothiazid không nhỏ hơn 2,5. Nếu cần thì điều chỉnh tỉ lệ pha động hoặc chương trình thời gian của gradient tuyến tính.

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

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

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 30 mg hydroclorothiazid, thêm 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), lắc 20 min và thêm dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) đến vừa đủ 100 ml. Lắc đều, lọc, hút chính xác 5 ml dịch lọc pha loãng đến vừa đủ 100 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 273 nm.

Tính hàm lượng hydroclorothiazid, C₇H₈ClN₃O₄S₂, theo A (1 %, 1cm). Lấy 520 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 273 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

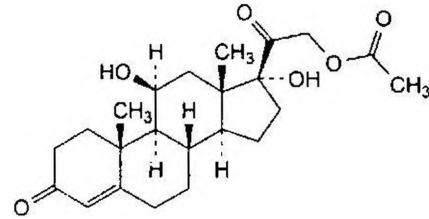
Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 100 mg.

HYDROCORTISON ACETAT

Hydrocortisoni acetat



C₂₃H₃₂O₆

P.t.l: 404,5

Hydrocortison acetat là 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₃H₃₂O₆ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol khan và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, D, E.

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

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

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch thử (2): Lấy 2 ml dung dịch A cho vào ống nghiệm thủy tinh 15 ml có nút thủy tinh mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT) và ngay lập tức sục khí nitrogen (TT) đi qua trong 5 min. Đậy nút ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C trong 2 h 30 min, tránh ánh sáng. Sau đó để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg hydrocortison acetat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 2 ml dung dịch B cho vào ống nghiệm thủy tinh 15 ml có nút thủy tinh mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT) và ngay lập tức sục khí nitrogen (TT) đi qua trong 5 min. Đậy nút ống nghiệm. Đun cách thủy ở 45 °C trong 2 h 30 min, tránh ánh sáng. Sau đó để nguội.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trong mỗi sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng.

Phun dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT) và sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min, hoặc cho đến khi vết hiện rõ, dễ nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên mỗi sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f thấp hơn rõ rệt giá trị R_f của vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

C. Trong mục Định lượng: Pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu và diện tích tương tự thời gian lưu và diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml acid sulfuric (TT) và lắc đến khi tan. Trong vòng 5 min, màu đỏ nâu đậm dần lên có kèm ánh huỳnh quang xanh, huỳnh quang sẽ rõ hơn khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Thêm vào dung dịch 10 ml nước và trộn đều. Màu sẽ nhạt dần và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại không bị mất.

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

Góc quay cực riêng

Từ +158° đến +167°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

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

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Trộn đều 400 ml acetonitril (TT) với 550 ml nước, để cân bằng rồi thêm nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều lại.

Hỗn hợp dung môi: Acid acetic - nước - methanol (1 : 10 : 90).

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

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg hydrocortison acetat chuẩn và 2 mg prednisolon acetat chuẩn (tạp chất C) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg hydrocortison acetat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, D, E và G) trong 2,0 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 25,0 mg hydrocortison acetat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của hydrocortison acetat.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hydrocortison acetat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B, D, E và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với hydrocortison acetat (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,2; tạp chất G khoảng 1,8; tạp chất E khoảng 2,3.

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 C và pic của hydrocortison acetat ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

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

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

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

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 15 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 11 β ,17,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion (hydrocortison).

Tạp chất B: 11 β ,17-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion (oxenol).

Tạp chất C: 11 β ,17-Dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednisolon acetat).

Tạp chất D: 17-Hydroxy-3,11,20-trioxopregn-4-en-21-yl acetat (cortison acetat).

Tạp chất E: 17-Hydroxy-3,20-dioxopregna-4,9(11)-dien-21-yl acetat.

Tạp chất F: 11 α ,17-Dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat (*epi*-hydrocortison acetat).

Tạp chất G: 17-Hydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-11 β ,21-diyldiacetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không; 60 °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 (2), dung dịch đối chiếu (4).

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

Thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min.

Tính hàm lượng của C₂₃H₃₂O₆ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của C₂₃H₃₂O₆ trong hydrocortison acetat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, kem, thuốc mỡ.

THUỐC MỠ HYDROCORTISON ACETAT

Unguentum Hydrocortisoni acetat

Là thuốc mỡ dùng ngoài, để bôi trên da có chứa hydrocortison acetat. 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:

Hàm lượng hydrocortison acetat, C₂₃H₃₂O₆, từ 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic hydrocortison acetat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - ether - methanol - nước (77 : 15 : 8 : 1,2)

Thuốc mỡ có chứa trên 0,5 % (k/k) hydrocortison acetat

Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm có chứa 25 mg hydrocortison acetat trong 5 ml *hexan* (TT) nóng, làm nguội, chiết với 10 ml *methanol* 90 % và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Sử dụng một hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử ở trên và một dung dịch có chứa 0,25 % hydrocortison acetat chuẩn trong *methanol* (TT).

Thuốc mỡ có chứa không lớn hơn 0,5 % (k/k) hydrocortison acetat

Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm có chứa 5 mg hydrocortison acetat trong 5 ml *hexan* (TT) nóng, làm nguội, chiết với 10 ml *methanol* 90 % và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Sử dụng một hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử ở trên và một dung dịch có chứa 0,05 % hydrocortison acetat chuẩn trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 μ l mỗi một dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun thuốc thử hiện màu *dung dịch xanh tetrazolium* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được với dung dịch thử phải phù hợp về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu chỉ cho một vết chồng lên nhau của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước (1 : 1).

Thuốc mỡ có chứa trên 0,5 % (k/k) hydrocortison acetat

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch betamethason 0,5 % trong *methanol* (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan trong 45 ml *methanol* (TT) thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm cân chính xác có chứa khoảng 25 mg hydrocortison acetat trong 100 ml *hexan* (TT) nóng, để nguội và chiết với 20 ml hỗn hợp được chuẩn bị bằng cách trộn 3 thể tích *methanol* (TT) và 1 thể tích *dung dịch natri clorid* 15 %. Tiếp tục chiết 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml với cùng một dung môi chiết trên. Gộp các dịch chiết, thêm 5 ml *methanol* (TT) và thêm *nước* vừa đủ tới 100,0 ml. Trộn và lọc qua phễu lọc thủy tinh (Whatman GF/C là phù hợp).

Thuốc mỡ có chứa không lớn hơn 0,5 % (k/k) hydrocortison acetat

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 5 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan trong 45 ml *methanol* (TT), thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội betamethason 0,110 % trong *methanol* (TT) và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch thử: Chuẩn bị một dung dịch thử theo cùng

một cách như trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa 5 mg hydrocortison acetat.

Trong mỗi trường hợp chuẩn bị một dung dịch thứ 3 trong cùng một cách như dung dịch thứ nhưng thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội thay cho 5 ml methanol trước khi thêm nước tới vừa đủ 100,0 ml.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (10 cm × 5,0 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch trên.

Tính hàm lượng hydrocortison acetat, $C_{23}H_{32}O_6$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{32}O_6$ trong hydrocortison acetat chuẩn.

Bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, để ở nơi mát tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Hàm lượng thường dùng

0,25 %, 1 %, 2,5 %.

THUỐC TIÊM HYDROCORTISON ACETAT

Injectio Hydrocortisoni acetat

Là hỗn dịch vô khuẩn của hydrocortison acetat trong dung môi thích hợp.

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

Hàm lượng hydrocortison acetat, $C_{23}H_{32}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Hỗn dịch màu trắng.

Định tính

Lấy chính xác một thể tích hỗn dịch tiêm tương ứng với khoảng 50 mg hydrocortison acetat, chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml ether không có peroxyd (TT), bỏ dịch chiết ether. Lọc lớp nước còn lại qua phễu hút chân không. Rửa cặn trên phễu lọc với từng lượng nước nhỏ. Sấy khô cặn ở 105 °C trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của hydrocortison acetat.

pH

5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch của hydrocortison acetat chuẩn trong ethanol 96 % (TT) có nồng độ 0,01 mg/ml. Lấy chính xác 20 ml dung dịch trên cho vào bình nón nút mài 50 ml (bình A).

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích hỗn dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg hydrocortison acetat, pha loãng với nước thành 15 ml. Chiết 4 lần, mỗi lần với 25 ml cloroform (TT), lọc dịch chiết cloroform qua bông đã tẩm ướt bằng cloroform (TT) vào bình định mức 250 ml, thêm cloroform (TT) đến định mức, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml, thêm cloroform (TT) tới định mức. Lấy chính xác 10 ml dung dịch thu được cho vào bình nón nút mài 50 ml, bốc hơi cloroform trên cách thủy đến khô, để nguội, hòa tan cặn trong 20,0 ml ethanol 96 % (TT) (bình B).

Thêm vào mỗi bình chuẩn (A) và bình thử (B) 2,0 ml dung dịch xanh tetrazolium 0,5 % trong ethanol 96 % (TT), tiếp tục thêm 2,0 ml hỗn hợp gồm ethanol 96 % (TT) và dung dịch tetramethyl amoni hydroxyd (TT) (9 : 1). Để yên trong tối 90 min. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện với 20,0 ml ethanol 96 % (TT).

Đo ngay độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 525 nm, trong cốc đo dày 1 cm. so với mẫu trắng được chuẩn bị ở trên.

Tính hàm lượng hydrocortison acetat, $C_{23}H_{32}O_6$, trong mỗi ml hỗn dịch tiêm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{32}O_6$ trong hydrocortison acetat chuẩn.

Bảo quản

Trong chai lọ kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg/ml, 50 mg/ml.

THUỐC NHỎ MẮT HYDROCORTISON VÀ NEOMYCIN

Collyrium Hydrocortisoni et Neomycini

Thuốc nhỏ mắt hydrocortison và neomycin là hỗn dịch vô trùng của hydrocortison acetat trong dung dịch của neomycin sulfat trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng hydrocortison acetat, $C_{23}H_{32}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng neomycin, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Hỗn dịch màu trắng đục, đồng nhất khi lắc kỹ.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methanol - amoniac - cloroform (60 : 40 : 20).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích của thuốc nhỏ mắt chứa 3500 IU neomycin thành 2,5 ml bằng nước, lắc kỹ với 3 ml cloroform (TT), ly tâm và sử dụng lớp nước phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch neomycin sulfat chuẩn 0,2 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 1 % trong n-butanol (TT) và sấy ở 105 °C trong 2 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Neomycin

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 3500 IU neomycin vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch đệm số 2 (TT) tới định mức. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này với cùng một dung môi trên thành 100,0 ml. 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).

Hydrocortison acetat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Butyl clorid - butyl clorid bão hòa nước - tetrahydrofuran - methanol - acid acetic băng (95 : 95 : 14 : 7 : 6).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan một lượng cân chính xác fluoxymesteron trong cloroform (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,8 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và 40,0 ml cloroform (TT). Lọc.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm, đã lắc kỹ và không có bọt khí, tương đương với 10 mg hydrocortison acetat vào bình gạn thích hợp. Thêm chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và 40,0 ml cloroform (TT), lắc kỹ trong khoảng 5 min và để phân lớp hoàn toàn. Lấy lớp cloroform làm dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm x 4,0 mm) được nhồi pha tinh A (10 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của hydrocortison acetat là 0,7 và fluoxymesteron là 1,0. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic hydrocortison acetat và chuẩn nội không nhỏ hơn 3,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 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.

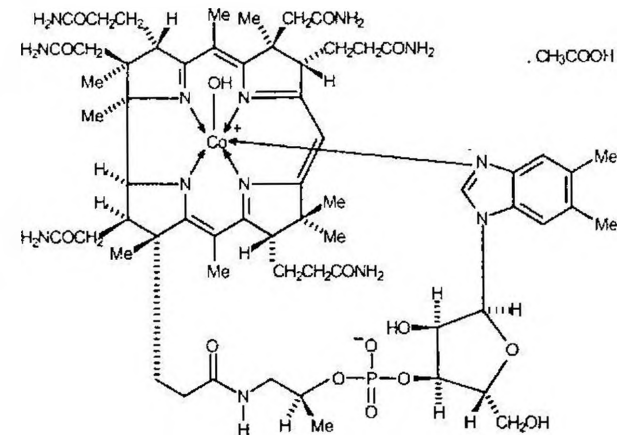
Tính hàm lượng hydrocortison acetat, C₂₃H₃₂O₆, trong chế phẩm dựa vào tỷ lệ giữa diện tích pic của hydrocortison acetat và diện tích pic chuẩn nội thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₃H₃₂O₆ trong hydrocortison acetat chuẩn.

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

HYDROXOCOBALAMIN ACETAT

Hydroxocobalamini acetat



C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P. C₂H₄O₂

P.t.l: 1406,0

Hydroxocobalamin acetat là Coα-[α-(5,6-dimethylbenzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobamid acetat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P.C₂H₄O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu đỏ đậm, tan trong nước và rất hút ẩm. Có thể bị phân hủy khi sấy khô.

Định tính

A. Hòa tan 2,5 mg chế phẩm trong dung dịch có chứa 0,8 % (t/t) acid acetic khan (TT) và 1,09 % natri acetat (TT) rồi

pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ từ ngoại - khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên trong khoảng bước sóng 260 nm đến 610 nm có ba đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng 274 nm, 351 nm và 525 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 274 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 351 nm từ 0,75 đến 0,83. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 525 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 351 nm từ 0,31 đến 0,35.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10% - methanol (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch đồng thể tích ethanol 96% (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2 mg hydroxocobalamin acetat chuẩn trong 1 ml dung dịch đồng thể tích ethanol 96% (TT) và nước.

Cách tiến hành: Tiến hành tránh ánh sáng.

Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình sắc ký không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 12 cm. Đê bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), dùng các dung dịch mới pha và tiến hành tránh ánh sáng.

Pha động: 19,5 thể tích methanol (TT) và 80,5 thể tích dung dịch có chứa 1,5% acid citric (TT) và 0,81% dinatri hydrophosphat (TT) trong nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động vừa đủ 10,0 ml.

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

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

Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml nước, làm nóng nếu cần thiết. Để nguội và thêm 1 ml dung dịch cloramin T 2% (TT), 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT), pha loãng thành 25 ml bằng nước. Lắc, để yên trong 5 min và tiêm ngay.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm x 4 mm) nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 351 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 3 pic chính và hệ số phân giải giữa hai pic gần nhau ít nhất là 3,0; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic

chính và tỷ số tín hiệu của pic này so với độ nhiễu đường nền ít nhất là 5.

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

Tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5%).

Bỏ qua tất cả các pic mà diện tích của chúng nhỏ hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 8,0 đến 12,0% (Phụ lục 9.6).

(0,400 g; 100 °C đến 105 °C; áp suất không quá 0,7 kPa).

Định lượng

Cần phải tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung dịch có chứa 0,8% (tt/tt) acid acetic khan (TT) và 1,09% natri acetat (TT), rồi pha loãng đến 1000,0 ml bằng cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên ở bước sóng cực đại 351 nm. Tính hàm lượng C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P.C₂H₄O₂ theo A (1%, 1 cm), lấy 187 là giá trị A (1%, 1 cm) ở 351 nm.

Bảo quản

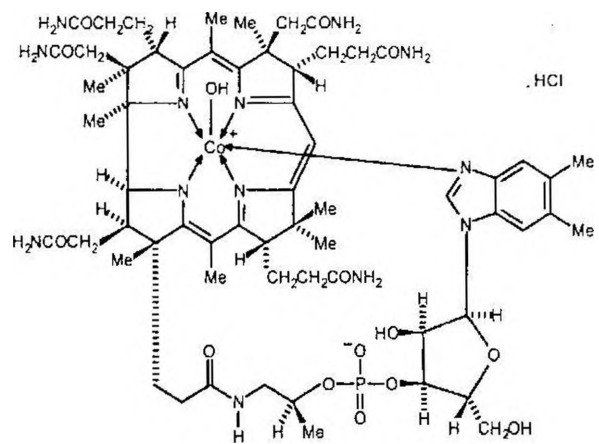
Trong bao bì kín và ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin B₁₂.

HYDROXOCOBALAMIN CLORID

Hydroxocobalamin chloridum



C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅.P.HCl

P.t.l: 1383,0

Hydroxocobalamin clorid là Coα-[α-(5,6-dimethylbenzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobalamid clorid, phải chứa từ 96,0% đến 102,0% C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅.P.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu đỏ đậm, tan trong nước và rất hút ẩm. Có thể bị phân hủy khi sấy khô.

Định tính

A. Hòa tan 2,5 mg chế phẩm trong dung dịch có chứa 0,8 % (t/t) acid acetic khan (TT) và 1,09 % natri acetat (TT) rồi pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại - khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên trong khoảng bước sóng 260 nm đến 610 nm có ba đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng 274 nm, 351 nm và 525 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 274 nm so với độ hấp thụ ở 351 nm từ 0,75 đến 0,83. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 525 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 351 nm từ 0,31 đến 0,35.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - methanol (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2 mg hydroxocobalamin clorid chuẩn trong 1 ml dung dịch đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước.

Cách tiến hành: Tiến hành tránh ánh sáng.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình sắc ký không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 12 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), sử dụng các dung dịch mới pha và trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: 19,5 thể tích methanol (TT) và 80,5 thể tích dung dịch có chứa 1,5 % acid citric (TT) và 0,81 % dinatri hydrophosphat (TT) trong nước.

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

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

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

Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml nước, làm nóng nếu cần thiết. Để nguội và thêm 1 ml dung dịch cloramim T 2 % (TT), 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT), pha loãng thành 25 ml bằng nước. Lắc, để yên trong 5 min và tiêm ngay.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 351 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 3 pic chính và hệ số phân giải giữa hai pic gần nhau ít nhất là 3,0; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic chính và tỷ số tín hiệu của pic này so với độ nhiễu đường nền ít nhất là 5.

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

Tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5 %).

Bỏ qua tất cả các pic mà diện tích của chúng nhỏ hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 8,0 đến 12,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,400 g; 100 °C đến 105 °C; áp suất không quá 0,7 kPa).

Định lượng

Tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung dịch có chứa 0,8 % (t/t) acid acetic khan (TT) và 1,09 % natri acetat (TT) rồi pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên ở bước sóng cực đại 351 nm. Tính hàm lượng C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅.P.HCl theo A (1 %, 1 cm), lấy 190 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 351 nm.

Bảo quản

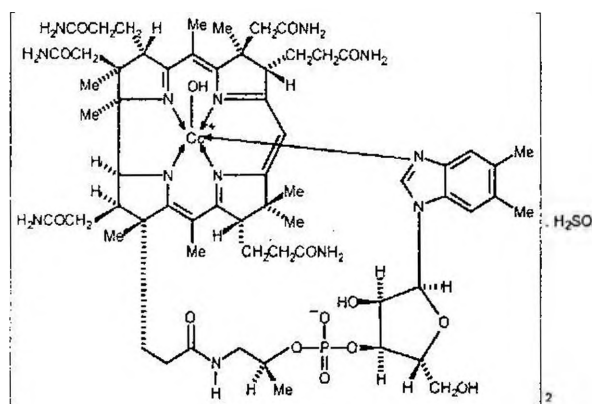
Trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin B₁₂.

HYDROXOCOBALAMIN SULFAT

Hydroxocobalamin sulfas



C₁₂₄H₁₇₈Co₂N₂₆O₃₀P₂.H₂SO₄

P.t.l: 2791,0

Hydroxocobalamin sulfat là di-(Coα-[α-(5,6-dimethylbenzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobalaminid) sulfat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % C₁₂₄H₁₇₈Co₂N₂₆O₃₀P₂.H₂SO₄ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu đỏ đậm, tan trong nước và rất hút ẩm. Có thể bị phân hủy khi sấy khô.

Định tính

A. Hòa tan 2,5 mg chế phẩm trong dung dịch có chứa 0,8 % (tt/tt) *acid acetic khan* (TT) và 1,09 % *natri acetat* (TT) rồi pha loãng đến 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ từ ngoại - khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên trong khoảng bước sóng 260 nm đến 610 nm có ba hấp thụ cực đại ở bước sóng 274 nm, 351 nm và 525 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 274 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 351 nm từ 0,75 đến 0,83. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 525 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 351 nm từ 0,31 đến 0,35.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - methanol (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2 mg hydroxocobalamin sulfat chuẩn trong 1 ml dung dịch đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước.

Cách tiến hành: Tiến hành tránh ánh sáng.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình sắc ký không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 12 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng các dung dịch mới pha và trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: 19,5 thể tích methanol (TT) và 80,5 thể tích dung dịch có chứa 1,5 % acid citric (TT) và 0,81 % dinatri hydrophosphat (TT) trong nước.

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

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

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

Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml nước, làm nóng nếu cần thiết. Để nguội và thêm 1 ml dung dịch cloramin T 2 % (TT), 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT). Pha loãng thành 25 ml bằng nước. Lắc, để yên trong 5 min và tiêm ngay.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ từ ngoại ở bước sóng 351 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt mỗi dung dịch trên và tiếp tục chạy sắc

ký trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 3 pic chính và hệ số phân giải giữa hai pic gần nhau ít nhất là 3,0; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic chính và tỷ số tín hiệu của pic này so với độ nhiễu đường nền ít nhất là 5.

Giới hạn: Trong sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5 %). Bỏ qua tất cả các pic mà diện tích của chúng nhỏ hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 8,0 % đến 16,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,400 g; 100 °C đến 105 °C; áp suất không quá 0,7 kPa).

Định lượng

Cần phải tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung dịch có chứa 0,8 % (tt/tt) *acid acetic khan* (TT) và 1,09 % *natri acetat* (TT) rồi pha loãng đến 1000,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên ở bước sóng cực đại 351 nm. Tính hàm lượng $C_{124}H_{178}Co_2N_{26}O_{30}P_2 \cdot H_2SO_4$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 188 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 351 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Vitamin B₁₂.

THUỐC TIÊM HYDROXOCOBALAMIN***Injectio Hydroxocobalamini***

Là dung dịch vô khuẩn của hydroxocobalamin acetat, hydroxocobalamin clorid hay hydroxocobalamin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm có chứa acid acetic, acid hydrochloric hay acid sulfuric đủ để chỉnh pH khoảng 4,0.

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 hydroxocobalamin, $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn của hydroxocobalamin khan.

Tính chất

Dung dịch trong, màu đỏ.

Định tính

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở phần định lượng tại bước sóng 351 nm và 361 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở 361 nm và 351 nm là khoảng 0,65.

pH

3,8 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch chứa 1,5 % acid citric và 0,81 % dinatri hydrophosphat (19,5 : 80,5).

Các dung dịch dưới đây phải được tiêm ngay sau khi pha và phải được tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Pha loãng chính xác một thể tích chế phẩm trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,10 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,005 %.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,0001 %.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng muối hydroxocobalamin chuẩn tương ứng với 5 mg hydroxocobalamin trong nước, thêm 0,2 ml dung dịch cloramin T 2 % (TT) mới pha và 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT). Pha loãng thành 10 ml bằng nước. Lắc và để yên 5 min, rồi tiêm ngay.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 μm) (Cột Lichrosorb 100 CH8/11 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 351 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 3 pic chính và hệ số phân giải giữa các cặp pic liền kề phải không được nhỏ hơn 3,0, sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic chính và tỷ số tín hiệu trên nhiễu không nhỏ hơn 5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (10 %). Bỏ qua tất cả các pic mà diện tích của chúng nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,4 EU/μg hydroxocobalamin (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng

Hút chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2,5 mg hydroxocobalamin khan vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến định mức bằng dung dịch có chứa 0,8 % (tt/tt) acid acetic băng và 1,09 % natri acetat. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 351 nm. Tính hàm lượng hydroxocobalamin, $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$,

trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 195 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 351 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

Ống tiêm 1 mg/ml, 1 mg/4 ml, 500 μg/ml, 2 μg/ml.

HYDROXYETHYLCELULOSE***Hydroxyethylcellulosum***

Hydroxyethylcellulose là cellulose được O-(2-hydroxyethyl) hóa một phần.

Tính chất

Hạt hay bột trắng, trắng ngà hay trắng xám. Tan trong nước nóng và nước lạnh tạo dung dịch keo, thực tế không tan trong aceton, ethanol 96 % và toluen.

Định tính

Dung dịch S: Phân tán một lượng chế phẩm tương đương 1,0 g đã làm khô trong 50 ml nước không có carbon dioxide (TT). Sau 10 min, pha loãng thành 100 ml bằng nước không có carbon dioxide (TT) và khuấy cho đến khi tan hoàn toàn.

A. Đun 10 ml dung dịch S đến sôi, dung dịch vẫn phải trong.

B. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,3 ml dung dịch acid acetic loãng (TT) và 2,5 ml dung dịch acid tannic 10 %. Xuất hiện tủa bông màu trắng ngà, tủa này tan trong dung dịch amoniac loãng (TT).

C. Trong ống nghiệm có chiều dài khoảng 160 mm, trộn đều 1 g chế phẩm với 2 g bột mịn mangan sulfat (TT). Đặt mẫu giấy lọc đã được tẩm hỗn hợp mới pha gồm 1 thể tích dung dịch diethanolamin 20 % và 11 thể tích dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) được điều chỉnh pH đến khoảng 9,8 bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) vào phần trên của ống nghiệm sâu khoảng 2 cm. Đun ống nghiệm trong dầu silicon ở nhiệt độ 190 °C đến 200 °C sao cho phần ngập trong dầu khoảng 8 cm. Trong vòng 10 min, giấy lọc sẽ có màu xanh lam. Tiến hành song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

D. Hòa tan hoàn toàn 0,2 g chế phẩm, không đun nóng, trong 15 ml dung dịch acid sulfuric 70 %. Đổ dung dịch vào 100 ml nước đá vừa đổ vừa khuấy đều, pha loãng thành 250 ml bằng nước đá. Lấy 1 ml dung dịch thu được vào ống nghiệm, làm lạnh ống nghiệm trong nước đá, thêm bằng cách nhỏ giọt 8 ml acid sulfuric (TT), và trộn đều. Đun trên cách thủy trong chính xác 3 min, sau đó làm lạnh trong nước đá ngay lập tức. Khi hỗn hợp nguội, thêm cẩn thận 0,6 ml dung dịch ninhydrin (TT₂) và trộn đều. Để yên ở 25 °C. Màu hồng xuất hiện ngay lập tức và không chuyển thành màu tím trong vòng 100 min.

pH

Từ 5,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Độ nhớt biểu kiến

Từ 75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).

Vừa khuấy, vừa thêm một lượng chế phẩm tương đương 2,00 g đã làm khô vào 50 g nước. Pha loãng thành 100,0 g bằng nước, khuấy đến khi tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 25 °C, với tốc độ trượt 100 s⁻¹ cho các chế phẩm có độ nhớt dự kiến nhỏ hơn 100 mPa·s, tốc độ 10 s⁻¹ với các chế phẩm có độ nhớt dự kiến từ 100 mPa·s đến 20 000 mPa·s và tốc độ 1 s⁻¹ với các chế phẩm có độ nhớt dự kiến trên 20 000 mPa·s. Nếu không đạt được tốc độ trượt chính xác là 1s⁻¹, 10 s⁻¹, 100 s⁻¹ thì có thể áp dụng một tốc độ hơi lớn hơn và một tốc độ hơi nhỏ hơn và dùng phép nội suy.

Clorid

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 30 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được để tiến hành thử.

Nitrat

Không được quá 3,0 % tính theo chế phẩm đã làm khô với hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến không lớn hơn 1000 mPa·s.

Không được quá 0,2 % tính theo chế phẩm đã làm khô với hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến lớn hơn 1000 mPa·s

Xác định bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), điện cực nitrat làm điện cực chỉ thị và điện cực bạc - bạc clorid trong dung dịch amoni sulfat 1,32 % làm điện cực đối chiếu,

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đệm: Trộn 50 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và 800 ml nước, thêm 135 g kali dihydrophosphat (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Pha loãng 80 ml dung dịch thu được thành 2000 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn nitrat (500 phần triệu NO₃): Hòa tan 0,8154 g kali nitrat (TT) trong 500 ml dung dịch đệm và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi.

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

Dãy dung dịch đối chiếu: Nếu hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến không lớn hơn 1000 mPa·s thì pha loãng 10,0 ml, 20,0 ml và 40,0 ml dung dịch chuẩn nitrat (500 phần triệu NO₃) thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm và trộn đều. Nếu hydroxyethylcellulose có độ nhớt biểu kiến lớn hơn 1000 mPa·s thì pha loãng 1,0 ml, 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch chuẩn nitrat (500 phần triệu NO₃) thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm và trộn đều.

Đo các dung dịch, lập đường chuẩn và tính nồng độ nitrat trong mẫu thử từ đường chuẩn thu được.

Glyoxal

Không được quá 20 phần triệu.

Lấy 1,0 g chế phẩm cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml ethanol khan (TT). Đậy ống nghiệm và lắc cơ học 30 min. Ly tâm. Lấy 2,0 ml dịch trong, thêm 5,0 ml dung dịch methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid 0,4 % trong dung dịch acid acetic băng 80 % (tt/tt) trong nước. Lắc cho đến khi đồng nhất. Sau 2 h, dung dịch không được đậm màu hơn mẫu đối chiếu được tiến hành đồng thời trong cùng điều kiện dùng 2,0 ml dung dịch glyoxal mẫu 2 phần triệu C₂H₂O₂ (TT) thay cho 2,0 ml dung dịch thử.

Ethylen oxyd

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 10.15).

Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Lấy 1,00 g chế phẩm cho vào lọ dung tích 5 ml (có thể sử dụng lọ có thể tích khác tùy điều kiện thử nghiệm), thêm vào 1 ml nước. Chế phẩm không tan mà trương nở trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1,00 g chế phẩm cho vào lọ dung tích 5 ml. Thêm 0,1 ml dung dịch ethylen oxyd (TT₂) lạnh và 0,9 ml nước. Chế phẩm không tan mà trương nở trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 0,1 ml dung dịch acetaldehyd 10 mg/l mới pha và 0,1 ml dung dịch ethylen oxyd (TT₂) vào lọ dung tích 5 ml.

Đậy kín các lọ ngay lập tức với nút có màng cao su butyl, bọc nhôm hoặc polytetrafluoroethylen và giữ chặt bằng nắp nhôm.

2-Cloroethanol

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Cân 50 mg chế phẩm cho vào lọ dung tích 10 ml (có thể sử dụng lọ có thể tích khác tùy điều kiện thử nghiệm). Thêm 2 µl 2-propanol (TT). Đậy kín và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,125 g 2-cloroethanol (TT) trong 2-propanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng 2-propanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Cân 50 mg chế phẩm cho vào lọ dung tích 10 ml như trên. Thêm 2 µl dung dịch mẫu đối chiếu (1). Đậy kín và trộn đều.

Đậy nắp các lọ ngay lập tức với nút có màng cao su butyl, bọc nhôm hoặc polytetrafluoroethylen và giữ chặt bằng nắp nhôm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (50 m × 0,32 mm), pha tĩnh poly(dimethyl) siloxan (1,2 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí, vận tốc 25 - 35 cm/s.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Điều kiện tiêm pha hơi tĩnh có thể sử dụng: Nhiệt độ cân bằng: 110 °C, thời gian cân bằng: 20 min, nhiệt độ của hệ thống tiêm: 115 °C.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 6	60
Cột	6 - 16	60 → 110
	16 - 31	110 → 230
	31 - 36	230
Buồng tiêm		150
Detector		250

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 ml.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu của 2-cloroethanol khoảng 7,8 min.

Giới hạn:

Diện tích pic 2-cloroethanol trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic của 2-cloroethanol trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 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 10,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal.giây (mPa.s) cho dung dịch 2 % (kl/kl).

Công dụng

Tá dược.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

HYDROXYETHYLMETHYLCELLULOSE

Hydroxyethylmethylcellulosum

Hydroxyethylmethylcellulose là cellulose được O-methyl hóa và O-(2-hydroxyethyl) hóa từng phần.

Tính chất

Hạt hay bột trắng, trắng hơi vàng hoặc trắng xám, dễ hút ẩm sau khi sấy khô. Thực tế không tan trong nước nóng, acetone, ethanol, ether, toluen. Tan trong nước lạnh tạo dung dịch keo.

Định tính

Dung dịch S: Vừa khuấy vừa cho một lượng bột tương

đương với 1,0 g chế phẩm đã làm khô vào 50 g nước không có carbon dioxide (TT) đã được đun nóng đến 90 °C. Để nguội, thêm nước không có carbon dioxide (TT) đến 100 g và khuấy cho đến khi tan hoàn toàn

A. Vừa khuấy vừa đun trong cách thủy 10 ml dung dịch S. Ở nhiệt độ trên 50 °C, dung dịch đục hoặc xuất hiện tủa bông. Dung dịch trong trở lại khi làm lạnh.

B. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,3 ml dung dịch acid acetic loãng (TT) và 2,5 ml dung dịch acid tannic 10 % (TT). Xuất hiện tủa bông màu trắng vàng, tủa này tan trong dung dịch amoniac loãng (TT).

C. Trộn đều 1 g chế phẩm với 2 g bột mịn mangan sulfat (TT) trong ống nghiệm dài 160 mm. Đặt mẫu giấy lọc được tẩm hỗn hợp vừa được chuẩn bị gồm 1 thể tích dung dịch diethanolamin 20 % (tt/tt) và 11 thể tích dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) đã được điều chỉnh pH đến khoảng 9,8 bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) vào phần trên của ống nghiệm sâu khoảng 2 cm. Đun cách dầu silicon ở 190 °C đến 200 °C sao cho ống nghiệm ngập trong dầu khoảng 8 cm. Giấy lọc phải có màu xanh lam trong vòng 10 min. Song song tiến hành mẫu trắng.

D. Hòa tan hoàn toàn 0,2 g chế phẩm (không đun nóng) trong 15 ml dung dịch acid sulfuric 70 % (kl/kl). Vừa đổ dung dịch vừa khuấy đều, vào 100 ml nước đá và pha loãng đến 250 ml với nước đá. Lấy 1 ml dung dịch trên cho vào ống nghiệm, làm lạnh trong nước đá và thêm 8 ml acid sulfuric (TT) bằng cách nhỏ giọt. Đun trong cách thủy chính xác trong 3 min, sau đó làm lạnh ngay trong nước đá. Khi hỗn hợp lạnh, thêm từ từ 0,6 ml dung dịch ninhydrin (TT), trộn đều. Để yên ở 25 °C xuất hiện ngay màu hồng và không chuyển sang tím trong vòng 100 min.

E. Trải 1 ml dung dịch S lên mặt kính. Sau khi bốc hơi nước, một lớp film được tạo thành trên mặt kính.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt biểu kiến

75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).

Vừa khuấy vừa cho một lượng bột tương ứng với 6,0 g chế phẩm đã làm khô vào 150 g nước đã được làm nóng đến 90 °C. Khuấy bằng máy khuấy chân vịt 10 min làm lạnh trong nước đá và tiếp tục khuấy trong 40 min để hòa tan hoàn toàn. Điều chỉnh khối lượng đến 300 g, ly tâm dung dịch để đuổi hết khí. Điều chỉnh nhiệt độ dung dịch khoảng (20 ± 0,1) °C. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C với tốc độ trượt là 10 s⁻¹.

Clorid

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 10 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm đã làm khô.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Trên nhãn qui định độ nhớt tính theo milipascal giây (mPa.s) của dung dịch 2 % (kl/kl).

Loại thuốc

Tá dược.

HYDROXYPROPYLCELULOSE***Hydroxypropylcellulosum***

Hydroxypropylcellulose là cellulose được *O*-(2-hydroxypropyl) hóa một phần. Chứa không quá 0,6 % silic (SiO₂).

Tính chất

Hạt hay bột màu trắng hay trắng ngà. Sau khi sấy dễ hút ẩm. Tan trong nước lạnh, acid acetic băng, ethanol, methanol, propylen glycol, hỗn hợp chứa methanol và methylen clorid (10 : 90) tạo dung dịch keo. Tan ít hay hơi tan trong aceton tùy theo mức độ thế, thực tế không tan trong nước nóng, trong ethylen glycol và toluen.

Định tính

Dung dịch S: Cân lượng bột tương đương 1,0 g chế phẩm đã làm khô cho vào 50 g *nước không có carbon dioxide (TT)* đã được đun nóng đến 90 °C. Để nguội, điều chỉnh đến khối lượng 100 g bằng *nước không có carbon dioxide (TT)*, khuấy đến khi tan hoàn toàn.

A. Vừa khuấy vừa đun trong cách thủy 10,0 ml dung dịch S. Ở nhiệt độ trên 40 °C, dung dịch đục hoặc xuất hiện tủa bông. Dung dịch trong trở lại khi làm lạnh.

B. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,3 ml *dung dịch acid acetic loãng (TT)* và 2,5 ml *dung dịch acid tanic 10 %*. Xuất hiện tủa bông màu trắng hơi vàng, tủa này tan trong *dung dịch amoniac loãng (TT)*.

C. Trộn đều 1,0 g chế phẩm với 2 g bột mịn *mangan sulfat (TT)* trong ống nghiệm dài 160 mm. Đặt mẫu giấy lọc được tẩm hỗn hợp vừa được chuẩn bị gồm 1 thẻ tích *dung dịch diethanolamin 20 % (tt/tt)* và 11 thẻ tích *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và đã được điều chỉnh pH đến khoảng 9,8 bằng *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)* vào

phần trên của ống nghiệm sâu khoảng 2 cm. Đun cách dầu silicon ở 190 °C đến 200 °C sao cho ống nghiệm ngập trong dầu khoảng 8 cm. Giấy lọc phải có màu xanh lam trong vòng 10 min. Song song tiến hành mẫu trắng.

D. Hòa tan hoàn toàn 0,2 g chế phẩm (không đun nóng) trong 15 ml *dung dịch acid sulfuric 70 % (kl/kl)*. Vừa khuấy vừa đổ dung dịch vào 100 ml *nước đá* và pha loãng đến 250 ml với *nước đá*. Lấy 1 ml dung dịch trên cho vào ống nghiệm, làm lạnh trong *nước đá* và thêm 8 ml *acid sulfuric (TT)* bằng cách nhỏ giọt. Đun trong cách thủy chính xác trong 3 min, sau đó làm lạnh ngay trong *nước đá*. Khi hỗn hợp lạnh, thêm từ từ 0,6 ml *dung dịch ninhydrin (TT)*, trộn đều để yên ở 25 °C. Xuất hiện ngay màu hồng và không chuyển sang tím trong vòng 100 min.

E. Trải 1 ml dung dịch S lên mặt kính. Sau khi bốc hơi nước, một lớp phim được tạo thành trên mặt kính.

F. 0,2 g chế phẩm không tan trong 10 ml *toluen (TT)* nhưng tan hoàn toàn trong 10 ml *ethanol (TT)*.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 5,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt biểu kiến

75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).

Vừa khuấy vừa cho một lượng bột tương ứng với 6,0 g chế phẩm đã được làm khô cho vào 150 g *nước đã được làm nóng đến 90 °C*. Khuấy bằng máy khuấy chân vịt trong 10 min, làm lạnh trong *nước đá* và tiếp tục khuấy trong 40 min để hòa tan hoàn toàn. Điều chỉnh khối lượng đến 300 g, ly tâm dung dịch để đuổi hết khí. Điều chỉnh nhiệt độ dung dịch khoảng (20 ± 0,1) °C. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C với tốc độ trượt là 10 s⁻¹.

Với chế phẩm có độ nhớt thấp, dùng lượng chế phẩm đủ để chuẩn bị dung dịch có nồng độ qui định trên nhãn.

Clorid

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 g, 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 1,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm và chén platin.

Silica

Không được quá 0,6 %.

Thêm một lượng vừa đủ *ethanol 96 % (TT)* vào cân thu được ở mục Tro sulfat để thấm ướt cân hoàn toàn. Thêm từng lượng nhỏ 6 ml *acid hydrofluoric*. Bốc hơi đến khô ở nhiệt độ 95 °C đến 105 °C, tiến hành cẩn thận để tránh mất mẫu. Làm lạnh và tráng thành chén platin bằng 6 ml *acid hydrofluoric*. Thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)* và bốc hơi đến khô. Nâng dần nhiệt độ và nung ở 900 °C. Để nguội trong bình hút ẩm và cân. Lượng silica trong chế phẩm được tính bằng cách lấy lượng cân thu được trong mục Tro sulfat trừ đi lượng cân thu được.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

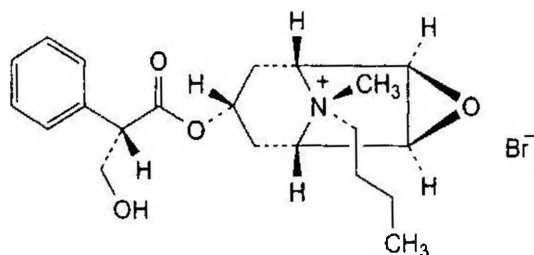
Nhãn

Trên nhãn qui định độ nhớt tính theo milipascal giây của dung dịch 2 % (k/k).

Đối với chế phẩm có độ nhớt thấp phải qui định nồng độ dung dịch được dùng để xác định độ nhớt tính theo milipascal giây (mPa · s). Nếu cần, nhãn phải ghi sản phẩm chứa silica.

Loại thuốc

Tá dược.

HYOSCIN BUTYLBROMID*Hyoscini butylbromidum*

$C_{21}H_{30}BrNO_4$

P.t.l: 440,4

Hyoscin butylbromid là (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*S*,9*r*)-9-butyl-7-[[*(2S)*-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo-[3.3.1.0^{2,4}]nonan bromid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{30}BrNO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong methylen clorid, hơi tan trong ethanol khan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

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

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

C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 139 °C đến 141 °C.

D. Lấy khoảng 1 mg chế phẩm, thêm 0,2 ml *acid nitric (TT)* và bốc hơi tới khô trên cách thủy. Hòa tan cân trong 2 ml *aceton (TT)* và thêm 0,1 ml *dung dịch kali hydroxyd 3,0 % trong methanol*. Màu tím xuất hiện.

E. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* vào 5 ml *dung dịch S* (xem mục Độ trong và màu sắc dung dịch). Không có tủa tạo thành.

F. Chế phẩm cho phản ứng (A) của bromid (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 25,0 ml với cùng dung môi.

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

pH

pH của *dung dịch S* từ 5,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -18° đến -20°, 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).

Pha động: Hòa tan 5,8 g *natri dodecyl sulfat (TT)* trong hỗn hợp gồm 410 ml *acetonitril (TT)* và 605 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,7 % (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 3,3 bằng *dung dịch acid phosphoric 0,05 M (TT)*.

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml *dung dịch đối chiếu (1)* thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất E chuẩn của hyoscin butylbromid trong pha động, thêm 1,0 ml *dung dịch thử* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch thử* được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: (25 ± 1) °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của butylhyoscin.

Thời gian lưu tương đối so với butylhyoscin (thời gian lưu khoảng 7,0 min): Tạp chất B khoảng 0,1; tạp chất A

khoảng 0,36; tạp chất C khoảng 0,40; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất G khoảng 3,0.

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 E và pic của butylhyoscin ít nhất là 1,5. Hệ số đối xứng của pic butylhyoscin không lớn hơn 2,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,3; tạp chất G là 0,6.

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

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 (2) (0,1 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %), bỏ qua pic của ion bromid xuất hiện gần pic dung môi.

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: (1R,2R,4S,5S,7s)-9-methyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yl (2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (hyoscin).

Tạp chất B: Acid (2RS)-3-hydroxy-2-phenylpropanoic (acid DL-tropic).

Tạp chất C: (1R,2R,4S,5S,7s)-7-[[[(2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (methylhyoscin).

Tạp chất D: (1R,2R,4S,5S,7s,9r)-7-[[[(2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-9-propyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (propylhyoscin).

Tạp chất E: (1R,2R,4S,5S,7s)-9-butyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yl (2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (N-butylhyoscin).

Tạp chất F: (1R,2R,4S,5S,7s,9s)-9-butyl-7-[[[(2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (pseudo-isomer).

Tạp chất G: (1R,2R,4S,5S,7s,9r)-9-butyl-9-methyl-7-[(2-phenylprop-2-enoyl)oxy]-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (apo-N-butylhyoscin).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g, 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD). Xác định điểm

tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Dùng điện cực bạc làm điện cực chỉ thị, điện cực bạc - bạc clorid làm điện cực so sánh.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 44,04 mg C₂₁H₃₀BrNO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống co thắt.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN HYOSCIN BUTYLBROMID

Tabellae Hyoscini butylbromidi

Là viên nén chứa hyoscin butylbromid.

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 hyoscin butylbromid, C₂₁H₃₀BrNO₄, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg hyoscin butylbromid với 20 ml *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô và phân tán cẩn thận được trong 5 ml *acetone* (TT). Bay hơi đến khô và làm khô cẩn ở 50 °C, áp suất không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cẩn thu được phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của hyoscin butylbromid.

B. Lấy 1 mg cẩn thu được trong phản ứng A, thêm 0,2 ml *acid nitric bốc khói* (TT) và bay hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cẩn trong 2 ml *aceton* (TT) và thêm 0,1 ml *dung dịch kali hydroxyd 3 % trong methanol* sẽ xuất hiện màu tím.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg hyoscin butylbromid với 20 ml *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Lắc cẩn với 50 ml *nước* và lọc. Phở hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 252 nm, 257 nm và 264 nm, và một vai ở 247 nm.

Hyoscin

Không được quá 0,1 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,0 g *natri lauryl sulfat* (TT) trong hỗn hợp gồm 370 ml *acid hydrochloric 0,001 M* (TT) và 680 ml *methanol* (TT).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g hyoscin butylbromid với 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,001 M* (TT), siêu âm 15 min, ly tâm và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch hyoscin hydrobromid chuẩn 0,001 % trong *dung dịch acid hydrochloric 0,001 M* (TT).

Dung dịch phân giải: Pha loãng 10 µl dung dịch thử thành 10 ml với dung dịch đối chiếu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (10 µm) (cột Lichrosorb C8, 10 µm là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic hyoscin và butylhyoscin ít nhất là 5. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với hyoscin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄ hiệu năng cao (Bản mỏng Merck silica gel 60 F₂₅₄ HPTLC là phù hợp).

Dung môi khai triển: Acid formic khan - nước - ethanol - dicloromethan (0,5 : 1,5 : 9 : 9).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg hyoscin butylbromid với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT), ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 50 thể tích bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 400 thể tích bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl của mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra và làm khô ở 60 °C trong 15 min. Sau đó phun lên bản mỏng dung dịch kali iodobismuthat (TT) mới pha, để khô ngoài không khí và phun dung dịch natri nitrit 5 % (TT) và quan sát ngay.

Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử có giá trị R_f khoảng 0,45. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, bất cứ vết phụ nào có giá trị R_f nhỏ hơn giá trị R_f của vết chính thì không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (3 %) và không được quá hai vết như vậy đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %), bất cứ vết phụ nào có giá trị R_f lớn hơn giá trị R_f của vết chính thì không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (2 %) và không được có quá một vết như vậy đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký: Như mô tả trong mục Hyoscin.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 40 mg hyoscin butylbromid, thêm 60 ml dung dịch acid hydrochloric 0,001 M (TT), lắc kỹ, siêu âm 15 min, để nguội, pha loãng với dung dịch acid hydrochloric 0,001 M (TT) vừa đủ 100,0 ml, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch hyoscin butylbromid chuẩn 0,04 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,001 M (TT).

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng hyoscin butylbromid, C₂₁H₃₀BrNO₄, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₁H₃₀BrNO₄ của hyoscin butylbromid chuẩn.

Bảo quản

Ở nhiệt độ dưới 25 °C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

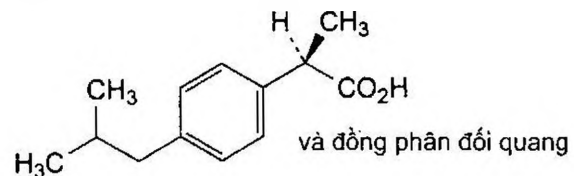
Chống co thắt.

Hàm lượng thường dùng

10 mg.

IBUPROFEN

Ibuprofenum



C₁₃H₁₈O₂

P.T.I.: 206,3

Ibuprofen là acid (2RS)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₃H₁₈O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, methanol và methylen clorid. Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng và carbonat kiềm.

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 ibuprofen chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung

dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 240 nm đến 300 nm, có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 264 nm và 272 nm và một vai ở bước sóng 258 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở 264 nm và ở vai 258 nm từ 1,20 đến 1,30; tỷ số độ hấp thụ ở 272 nm và ở vai 258 nm từ 1,00 đến 1,10.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: *n*-Hexan - ethylacetat - acid acetic khan (71 : 24 : 5).

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

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra, sấy khô ở 120 °C trong 30 min. Phun lên bản mỏng dung dịch kali permanganat 1,0 % trong dung dịch acid sulfuric 1 M và sấy ở 120 °C trong 20 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

D. Điểm chảy phải từ 75 °C đến 78 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

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

Góc quay cực

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch thu được phải từ -0,05° đến +0,05°.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 0,5 ml acid phosphoric (TT), 340 ml acetonitril (TT₁) và 600 ml nước (TT) để cân bằng rồi thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

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): Pha loãng 1,0 ml tạp chất B chuẩn của ibuprofen thành 10,0 ml bằng acetonitril (TT₁) (dung dịch A). Hòa tan 20 mg ibuprofen chuẩn trong 2 ml acetonitril (TT₁), thêm 1,0 ml dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan ibuprofen chuẩn dùng

để định tính pic (hỗn hợp tạp chất A, J và N) có trong 1 lọ chuẩn trong 1 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 5,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 25	100	0
25 - 55	100 → 15	0 → 85
55 - 70	15	85

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

Thời gian lưu tương đối so với ibuprofen (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất J khoảng 0,2; tạp chất N khoảng 0,3; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 1,5; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic ibuprofen. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A.

Giới hạn:

Tạp chất A, J, N: 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2RS)-2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất B: Acid (2RS)-2-(4-butylphenyl)propanoic.

Tạp chất C: (2RS)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanamid.

Tạp chất D: Acid (2RS)-2-(4-methylphenyl)propanoic.

Tạp chất E: 1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanon.

Tạp chất F: Acid 3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất G: Acid (1RS,4RS)-7-(2-methylpropyl)-1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,4-dicarboxylic.

Tạp chất H: (3RS)-1,3-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]butan-1-on.

Tạp chất I: 1-(2-methylpropyl)-4-[(3RS)-3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]butyl]benzen.

Tạp chất J: Acid (2RS)-2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất N: Acid (2RS)-2-(4-ethylphenyl)propanoic.
 Tạp chất K: Acid (2RS)-2-(4-formylphenyl)propanoic.
 Tạp chất L: Acid 2-[4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]propanoic.
 Tạp chất O: Acid 2-[4-(1-methylpropyl)phenyl]propanoic.
 Tạp chất M: Acid (2RS)-2-hydroxy-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic.
 Tạp chất P: (2RS)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propan-1-ol.
 Tạp chất Q: 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanol.
 Tạp chất R: 1,1'-(ethan-1,1-diyl)-4,4'-(2-methylpropyl)dibenzen.

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Áp dụng phương pháp chuẩn hóa.

Dung dịch methyl hóa: Pha loãng 1 ml *N,N*-dimethylformamid dimethylacetal (TT) và 1 ml of pyridin (TT) thành 10 ml bằng ethyl acetat (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 1,0 ml ethyl acetat (TT) trong lọ có nắp kín, thêm 1 ml dung dịch methyl hóa, đậy kín và đun ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Bay hơi thuốc thử bằng luồng khí nitơ ở nhiệt độ phòng. Hòa tan cần trong 5 ml ethyl acetat (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,5 mg tạp chất F chuẩn của ibuprofen trong ethyl acetat (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg ibuprofen chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) trong lọ có nắp kín, thêm 1 ml dung dịch methyl hóa, đậy kín và đun ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Bay hơi thuốc thử bằng luồng khí nitơ ở nhiệt độ phòng. Hòa tan cần trong 5 ml ethyl acetat (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (25 m × 0,53 mm) được phủ pha tinh macrogol 20 000 (độ dày phim 2 μm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 5,0 ml/min.

Nhiệt độ cột là 150 °C, nhiệt độ buồng tiêm là 200 °C, nhiệt độ detector là 250 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thời gian lưu tương đối so với ibuprofen (thời gian lưu khoảng 17 min) của tạp chất F khoảng 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất F: không được quá 0,1 %.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu được chuẩn bị bằng cách pha loãng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng methanol (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; trong chân không).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,450 g chế phẩm trong 50 ml methanol (TT), chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), dùng 0,4 ml dung dịch phenolphthalein (TT_v) làm chỉ thị. Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,63 mg C₁₃H₁₈O₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, kem dùng ngoài, viên đạn đặt trực tràng.

VIÊN NÉN IBUPROFEN**Tabellae Ibuprofeni**

Là viên nén bao phim chứa ibuprofen.

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

Hàm lượng ibuprofen, C₁₃H₁₈O₂, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,40 g ibuprofen với 15 ml aceton (TT), lọc và để bay hơi dịch lọc tự nhiên tới khô. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của ibuprofen chuẩn.

B. Cần thu được ở trên, sau khi kết tinh lại với ether dầu hòa (TT) (có khoảng sôi từ 40 °C đến 60 °C), có nhiệt độ nóng chảy khoảng 75 °C đến 78 °C.

C. 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 ibuprofen trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau

khí hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 221 nm. Tính hàm lượng ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, đã hòa tan tính theo A (1 %, 1 cm). Lấy 449 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 221 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) lượng ibuprofen so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - acid acetic băng (75 : 25 : 5).

Dung dịch thử: Chiết một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,250 g ibuprofen với cloroform (TT), chiết 3 lần, mỗi lần 10 ml cloroform (TT), bay hơi dịch còn khoảng 1 ml, thêm cloroform (TT) cho vừa đủ 5 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml với cloroform (TT), lắc đều.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,01 M - acetonitril (60 : 40).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg ibuprofen chuẩn hòa tan trong pha động thành 50,0 ml, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã được loại bỏ lớp bao, nếu cần) tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g ibuprofen, thêm 60 ml pha động, lắc trong 20 min, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml và trộn đều. Lọc hoặc li tâm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm hoặc 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 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. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{18}O_2$ trong ibuprofen chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

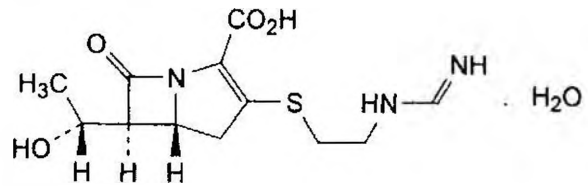
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

200 mg; 400 mg; 600 mg.

IMIPENEM

Imipenemum



$C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

P.t.l: 317,4

Imipenem là acid (5*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-3-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]sulphonyl]-7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{12}H_{17}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan. Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột màu trắng, trắng ngà hay vàng nhạt. Hơi tan trong nước, khó tan trong methanol.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₃) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu số 6 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +84° đến +89°, tính theo chế phẩm khan, đo ở 25 °C (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₃) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 0,7 thể tích acetonitril (TT) và 99,3 thể

tích dung dịch dikali hydrophosphat 0,87 % (TT) được điều chỉnh đến pH 7,3 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).
 Hỗn hợp dung môi: Trộn đều 0,7 thể tích acetonitril (TT) và 99,3 thể tích dung dịch dikali hydrophosphat 0,135 g/l (TT) được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 với hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Đun nóng 20 ml dung dịch thử đã được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT) ở 80 °C trong 5 min (điều chế tạp chất A).

Bảo quản các dung dịch trong nước đá và dùng trong vòng 8 h.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).
 Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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 thử, dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải với thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của imipenem.

Thời gian lưu của imipenem khoảng 9 min, thời gian lưu tương đối của tạp A so với imipenem khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic imipenem ít nhất là 3,5.

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (5*R*,6*S*)-3-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic (thienamycin).

Nước

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Dùng thuốc thử iodosulfur có chứa imidazol thay thế cho pyridin và dùng cốc chuẩn độ sạch cho mỗi lần chuẩn độ.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độ tổ vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độ tổ vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch thử như phần thử Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 40,0 mg imipenem chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm lặp lại dung dịch chuẩn 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng imipenem, C₁₂H₁₇N₃O₄S, dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₂H₁₇N₃O₄S của imipenem chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm carbapenem.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM IMIPENEM VÀ CILASTATIN

Imipemini et Cilastatini pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm imipenem và cilastatin là một hỗn hợp bột vô khuẩn của imipenem, cilastatin natri và natri bicarbonat để pha tiêm.

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

Hàm lượng imipenem, C₁₂H₁₇N₃O₄S, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng cilastatin, C₁₆H₂₆N₂O₅S, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột gần như trắng hoặc hơi vàng nhạt.

Định tính

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

pH

pH của dung dịch tạo thành pha như hướng dẫn sử dụng trên nhãn phải từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 60 °C, chân không, 3 h).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU cho 1 mg imipenem và 0,17 EU cho 1 mg cilastatin (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 6,8: Hòa tan 0,54 g kali dihydrophosphat (TT) trong 3600 ml nước, điều chỉnh pH tới 6,8 ± 0,1 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M hoặc dung dịch acid phosphoric 0,5 M, thêm nước vừa đủ 4000 ml, trộn đều.

Pha động: Hòa tan 2,0 g natri hexansulfonat (TT) trong 800 ml dung dịch đệm pH 6,8. Điều chỉnh pH của dung dịch đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M hoặc dung dịch acid phosphoric 0,5 M. Thêm dung dịch đệm pH 6,8 đến vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn imipenem: Cân chính xác khoảng 26 mg imipenem monohydrat chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 10 ml dung dịch natri clorid đẳng trương (TT), 1,0 ml dung dịch natri bicarbonat 0,1 %, và khoảng 30 ml dung dịch đệm pH 6,8. Lắc siêu âm để hòa tan (chú ý thời gian siêu âm không quá 1 min). Thêm dung dịch đệm pH 6,8 đến định mức, lắc đều. Dung dịch này chứa khoảng 500 µg imipenem khan trong 1 ml. Sử dụng dung dịch ngay sau khi pha.

Dung dịch chuẩn cilastatin: Cân chính xác khoảng 25 mg cilastatin amoni chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 10 ml dung dịch natri clorid đẳng trương (TT), 1,0 ml dung dịch natri bicarbonat 0,1 %, và khoảng 30 ml dung dịch đệm pH 6,8. Lắc và siêu âm để hòa tan (chú ý siêu âm không quá 1 min). Thêm dung dịch đệm pH 6,8 đến định mức, lắc đều. Dung dịch này chứa khoảng 500 µg cilastatin trong 1 ml. Sử dụng dung dịch ngay sau khi pha.

Dung dịch thử: Phân tán lượng bột thuốc có trong 1 lọ bằng một thể tích dung dịch natri clorid đẳng trương (TT) tương ứng với thể tích của dung môi đã ghi trên nhãn để pha tiêm. Dùng dung dịch đệm pH 6,8 chuyển hoàn toàn hỗn dịch này vào bình định mức 100 ml, lắc để hòa tan. Thêm dung dịch đệm pH 6,8 đến thể tích và trộn đều. Pha loãng một thể tích đã được đo chính xác với dung dịch đệm pH 6,8 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 500 µg imipenem trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Nhiệt độ cột được duy trì ở (50 ± 1) °C.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn imipenem và dung dịch chuẩn cilastatin. Số đĩa lý thuyết xác định trên từng pic không được dưới 600. Hệ số đối xứng của mỗi pic không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng của C₁₂H₁₇N₃O₄S trong imipenem monohydrat chuẩn và C₁₆H₂₆N₃O₂S trong cilastatin amoni chuẩn, tính hàm lượng phần trăm imipenem, C₁₂H₁₇N₃O₄S, và cilastatin, C₁₆H₂₆N₂O₅S, có trong chế phẩm.

Bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, vô khuẩn, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ thuốc tiêm sau khi hoàn nguyên phải hòa tan hoàn toàn trong dịch truyền phù hợp trước khi truyền tĩnh mạch.

Hàm lượng thường dùng:

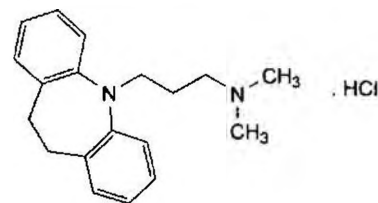
250 mg imipenem và 250 mg cilastatin.

500 mg imipenem và 500 mg cilastatin.

750 mg imipenem và 750 mg cilastatin.

IMIPRAMIN HYDROCLORID

Imipramini hydrochloridum



C₁₉H₂₄N₂.HCl

P.t.l.: 316,9

Imipramin hydroclorid là 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo [b,f] azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₉H₂₄N₂.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng.

Dễ tan trong nước và 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 imipramin hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 170 °C đến 174 °C.

C. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 2 ml *acid nitric* (TT), màu xanh lam đậm xuất hiện.

D. Khoảng 20 mg chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan nhanh 3,0 g chế phẩm trong 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách lắc và khuấy bằng đũa thủy tinh, pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Sau khi pha xong lập tức pha loãng dung dịch S với cùng thể tích nước. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S có pH từ 3,6 đến 5,0 (Phụ lục 6.2). Đo ngay sau khi pha.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: *Dung dịch acid hydrocloric 25 % - nước - acid acetic băng - ethyl acetat* (5 : 5 : 35 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *methanol* (TT) 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 50,0 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg iminodibenzyl trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *methanol* (TT).

Các dung dịch trên chỉ pha trước khi dùng.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí khoảng 5 min. Phun bản mỏng bằng *dung dịch kali dicromat 0,5 % trong hỗn hợp nước - acid sulfuric đặc* (4 : 1). Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với vết iminodibenzyl không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2); bất kỳ vết phụ nào, ngoài vết chính và vết iminodibenzyl, không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Kim loại nặng

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 20 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb* (TT) thành 20 ml với nước.

Dung dịch mẫu trắng: 20 ml nước.

Dung dịch kiểm tra: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb* (TT) và pha loãng thành 20 ml với nước.

Thêm 2 ml *đệm acetat pH 3,5* (TT) vào mỗi dung dịch trên. Lắc đều và thêm 1,2 ml *thuốc thử thioacetamid* (TT). Lắc đều ngay. Lọc các dung dịch qua màng lọc 0,45 µm. So sánh các vết trên màng lọc. Phép thử chỉ có giá trị khi các vết của dung dịch đối chiếu và dung dịch kiểm tra có màu nâu nhạt khi so sánh với vết của dung dịch mẫu trắng. Chế phẩm đạt yêu cầu nếu vết của dung dịch thử nhạt màu hơn vết của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 %* (TT) và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 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 đã tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương ứng với 31,69 mg C₁₉H₂₄N₂.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế tái thu hồi monoamin, chống trầm cảm 3 vòng.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN IMIPRAMIN

Tabellae Imipramini

Là viên nén chứa imipramin hydroclorid. Viên có thể được bao đường hay 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 imipramin hydroclorid, C₁₉H₂₄N₂.HCl, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Chiết một lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg imipramin hydroclorid với 10 ml *cloroform* (TT). Lọc dịch cloroform vào một ống nghiệm miệng rộng, làm bay hơi dịch lọc đến còn khoảng 3 ml. Thêm từ từ và cẩn thận *ether* (TT) cho đến khi dung dịch trở nên đục, đun cách thủy cho dung dịch trong trở lại, làm lạnh, để yên cho kết

tủa hoàn toàn. Nếu cần có thể kết tinh lại tủa thu được trong *acetone* (TT). Rửa tủa với *ether* (TT), sấy chân không ở 105 °C. Tủa thu được phải đáp ứng các phép thử sau:

- A. Điem chày: Từ 170 °C đến 174 °C (Phụ lục 6.7).
- B. Hòa tan 5 mg trong 2 ml *acid nitric* (TT), xuất hiện màu xanh lam đậm.
- C. Chế phẩm phải cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

Tập chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - acid acetic băng - acid hydrochloric - nước* (55 : 35 : 5 : 5).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 0,2 g imipramin, chiết bằng *cloroform* (TT) 3 lần, mỗi lần 10 ml. Lọc và tập hợp các dịch chiết rồi bốc hơi đến khô. Hòa cần thu được trong 10 ml *ethanol* (TT).

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun bản mỏng bằng dung dịch *kali dicromat* 0,5 % trong hỗn hợp *nước - acid sulfuric đặc* (4 : 1). Quan sát ngay bản mỏng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng imipramin hydrochlorid, C₁₉H₂₄N₂.HCl, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 264 là giá trị A (1 %, 1 cm) của imipramin hydrochlorid ở bước sóng cực đại 250 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng imipramin hydrochlorid, C₁₉H₂₄N₂.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao nếu cần và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 viên vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 300 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT), lắc nhẹ nhàng trên máy lắc trong 30 min, thêm dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua bông thủy tinh. Pha loãng dung dịch này với dung dịch *acid*

hydrochloric 0,1 M (TT) để có dung dịch thử cuối cùng có nồng độ 0,0025 % imipramin hydrochlorid. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 250 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng imipramin hydrochlorid, C₁₉H₂₄N₂.HCl, có trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 264 là giá trị A (1 %, 1 cm) của imipramin hydrochlorid ở bước sóng cực đại 250 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

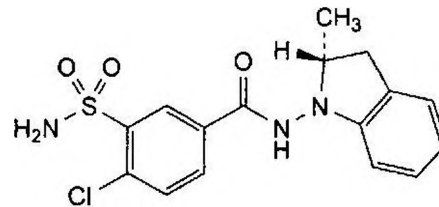
Thuốc chống trầm cảm.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 25 mg, 50 mg.

INDAPAMID

Indapamidum



và đồng phân đối quang

C₁₆H₁₆ClN₃O₃S

P.t.l: 365,8

Indapamid là 4-cloro-N-[(2RS)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₆H₁₆ClN₃O₃S, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol (96 %).

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của indapamid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng viên nén kali bromid.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với ethanol 96 % (TT). Đo phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm. Dung dịch cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 242 nm và hai vai ở bước sóng 279 nm và 287 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại trong khoảng từ 590 đến 630.

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

Bàn mỏng: Silica gel GF₂₅₄

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - aceton - toluen (1 : 20 : 79).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg indapamid chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indometacin chuẩn trong 5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bàn mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bàn mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

Góc quay cực

Từ $-0,02^\circ$ đến $+0,02^\circ$ (Phụ lục 6.4).

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Quá trình thử được tiến hành tránh ánh sáng và chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản các dung dịch này ở 4°C .

Pha động: Acid acetic băng - acetonitril - methanol - dung dịch natri edetat 0,02 % (0,1 : 17,5 : 17,5 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 7 ml hỗn hợp acetonitril - methanol (1 : 1) và pha loãng thành 20,0 ml với dung dịch natri edetat 0,02 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg tạp chất B chuẩn của indapamid trong 3,5 ml hỗn hợp acetonitril - methanol (1 : 1) và pha loãng thành 10,0 ml với dung dịch natri edetat 0,02 %. Thêm 35 ml hỗn hợp acetonitril - methanol (1 : 1) vào 1,0 ml dung dịch trên và pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch natri edetat 0,02 %.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với hỗn hợp acetonitril - methanol - dung dịch natri edetat 0,02 % (17,5 : 17,5 : 65). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với hỗn hợp acetonitril - methanol - dung dịch natri edetat 0,02 % (17,5 : 17,5 : 65).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg indapamid chuẩn trong 7 ml hỗn hợp acetonitril - methanol (1 : 1) và pha loãng thành 20,0 ml với dung dịch natri edetat 0,02 %.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 25,0 mg indapamid chuẩn và 45,0 mg methylnitrosoindolin chuẩn (tạp chất A) trong 17,5 ml hỗn hợp acetonitril - methanol (1 : 1) và pha loãng thành 50,0 ml với dung dịch natri edetat 0,02 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm). Nhiệt độ cột: 40°C .

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu của indapamid khoảng 11 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tương ứng với indapamid và tạp chất A không nhỏ hơn 4,0. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính không được nhỏ hơn 6.

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

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-2-Methyl-1-nitroso-2,3-dihydro-1*H*-indol.

Tạp chất B: 4-Cloro-*N*-(2-methyl-1*H*-indol-1-yl)-3-sulfamoyl-benzamid.

Tạp chất A

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

Pha động: Acetonitril - tetrahydrofuran - dung dịch triethylamin 0,15 % đã được chỉnh về pH 2,8 bằng acid phosphoric (7 : 20 : 73).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 1 ml acetonitril và pha loãng thành 10,0 ml với nước. Lắc 15 min. Để yên ở 4°C trong 1 h, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch methylnitrosoindolin chuẩn (tạp chất A) 0,125 mg/l trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với nước. Lắc 15 min. Để yên ở 4°C trong 1 h. 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

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 305 nm.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu:

Tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic tạp chất A (xuất hiện ngay trước pic của indapamid) không được nhỏ hơn 3.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất phải bằng 6,7, trong đó

H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất A; H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất A và pic indapamid.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn sự chênh lệch giữa diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu và diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (5 phần triệu).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
 Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).
 Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Định lượng

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 và dung dịch đối chiếu (3).
 Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (3) không lớn hơn 1,0 %. Nếu cần, có thể điều chỉnh các thông số tích phân.
 Tính hàm lượng phần trăm indapamid, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic indapamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ trong indapamid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN INDAPAMID

Tabellae Indapamidi

Là viên nén hoặc viên bao chứa indapamid hemihydrat.
 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 indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - toluen (20 : 80)

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 25 mg indapamid với 10 ml aceton (TT) trong 15 min, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha indapamid chuẩn trong aceton (TT) để được dung dịch chứa 0,25 % indapamid.

Thuốc thử 1: Hỗn hợp 10 ml dung dịch kali iodobismuthat (TT) và 20 ml acid acetic băng (TT), pha loãng tới 100 ml với nước.

Thuốc thử 2: Dung dịch natri nitrit (TT) 5 % trong hỗn hợp đồng thể tích nước và ethanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sau đó phun thuốc thử 1 lên bản mỏng và quan sát thêm. Phun thuốc thử 2, tiếp tục quan sát. Ở mỗi phương pháp phát hiện vết, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic indapamid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

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

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng indapamid chuẩn với methanol (TT) và pha loãng từng bước nếu cần với hỗn hợp môi trường hòa tan và methanol (TT) (99 : 1) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký và pha động như trong phần Định lượng, thể tích tiêm mẫu là 50 μ l.

Tính hàm lượng indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic indapamid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ trong indapamid chuẩn.

1 mg indapamid, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, tương đương với 1,0246 mg indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như phần Định lượng với thể tích tiêm 50 μ l.

Dung dịch thử: Nghiền mịn một viên thuốc và chuyển vào bình định mức 25 ml, dùng khoảng 15 ml acetonitril (TT)

đề trắng rửa cối chày rồi cho vào bình định mức trên, siêu âm trong khoảng 20 min để hòa tan. Làm nguội về nhiệt độ phòng, thêm *acetonitril* (TT) tới vạch, lắc đều, ly tâm dung dịch thu được với tốc độ 10000 rpm trong 10 min. Chuyển 10,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - *acetonitril* (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg indapamid chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *acetonitril* (TT). Tiếp tục pha loãng bằng *acetonitril* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ indapamid tương đương hàm lượng của một viên pha trong 25 ml. Chuyển 10,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - *acetonitril* (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,08 g natri 1-octansulfonat (TT) trong 700 ml nước, thêm vào 10 ml acid acetic băng (TT), lắc đều.

Pha động: Dung dịch A - *acetonitril* (7 : 3). Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Pha indapamid chuẩn trong *acetonitril* (TT) để có nồng độ indapamid chính xác khoảng 0,1 mg/ml. Chuyển 10,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - *acetonitril* (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (bỏ vỏ bao nếu cần), tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 5 mg indapamid cho vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 25 ml *acetonitril* (TT), siêu âm trong khoảng 20 min để hòa tan. Làm nguội về nhiệt độ phòng, thêm *acetonitril* (TT) tới vạch, lắc đều, ly tâm dung dịch thu được với tốc độ 10000 r/min trong 10 min. Chuyển 10,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml, thêm hỗn hợp nước - *acetonitril* (TT) (7 : 1) tới vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước 10 cm × 4,5 mm được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic indapamid 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 indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, từ diện tích pic indapamid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ trong indapamid chuẩn.

1 mg indapamid, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, tương đương với 1,0246 mg indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

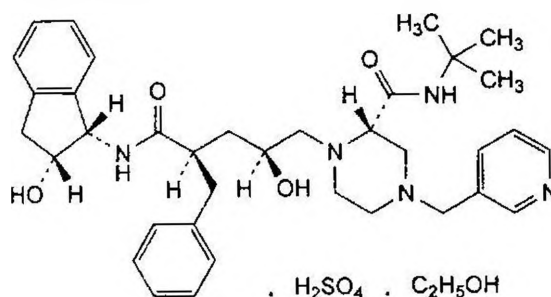
Thuốc lợi tiểu, điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

1,25 mg; 1,5 mg và 2,5 mg, tính theo indapamid hemihydrat.

INDINAVIR SULFAT

Indinaviri sulfas



$C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4 \cdot C_2H_6O$

P.t.l: 758

Indinavir sulfat là (2S)-1-[(2S,4R)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-N-(1,1-dimethylethyl)-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-2-carboxamid sulfat ethanolat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol.

Trong quá trình sản xuất phải kiểm tra tạp chất đồng phân đối quang trừ phi quy trình sản xuất đảm bảo chọn lọc được đồng phân.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.

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

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 indinavir sulfat chuẩn.

B. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) của chế phẩm đo ở 25 °C, bước sóng 365 nm phải từ +122° đến +129°, tính theo chất khan và không có ethanol.

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

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

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Ethanol.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa kali dihydrophosphat (TT) nồng độ 0,27 g/l và dikali hydrophosphat (TT) nồng độ 1,40 g/l; lọc và đuổi khí.

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch A: Hỗn hợp đồng thể tích của pha động A và *acetonitril* (TT₁), trộn đều.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4 mg indinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa tạp chất B, C và E của indinavir) trong dung dịch A và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg *cis*-aminoindanol (tạp chất A) trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 0,25 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) vào 30 mg chế phẩm và để yên ở nhiệt độ phòng trong vòng 1 h. Thêm hỗn hợp dung môi acetonitril (TT) - pha động A (2 : 3) vừa đủ 100 ml, lắc đều (thu được hỗn hợp phân hủy có chứa tạp chất D của indinavir).

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 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	80	20
5 - 40	80 → 30	20 → 70
40 - 45	30	70
45 - 47	30 → 80	70 → 20
47 - 52	80	20

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (4).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo indinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất B, C và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất D. Thời gian lưu tương đối so với indinavir (thời gian lưu khoảng 25 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,98; tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của indinavir ít nhất là 1,8.

Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là dung dịch A, các dung dịch đối chiếu (2), (3) và dung dịch thử.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán, nhân diện tích pic của tạp chất D với 1,8.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %). Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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

Diện tích mỗi pic tạp chất khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

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

Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích không lớn hơn 0,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol (*cis*-aminoindanol).

Tạp chất B: (2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-dimethylethyl)piperazin-2-carboxamid.

Tạp chất C: (2*S*)-1-[(2*R*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-dimethylethyl)-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-2-carboxamid.

Tạp chất D: (3*R*,5*S*)-3-benzyl-5-[[[(2*S*)-2-[[[(1,1-dimethylethyl) carbamoyl]-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl]-4,5-dihydrofuran-2(3*H*)-on.

Tạp chất E: (2*S*)-1,4-bis[(2*S*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-dimethylethyl)piperazin-2-carboxamid.

Tạp chất F: 3-(cloromethyl)pyridin (nicotiny clorid).

Ethanol

Hàm lượng phần trăm của ethanol phải từ 5,0 % đến 8,0 % (kl/kl).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2)

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 1,0 ml *propanol* (TT) thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1,0 ml *ethanol khan* (TT) thành 200,0 ml bằng nước. Hút 2,0 ml dung dịch thu được và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội, pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50,0 ml nước, thêm 8,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy dài 30 m, đường kính trong 0,53 mm, pha tinh là *macrogol 20 000* (lớp phim dày 1,0 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí*.

Tốc độ dòng: 10 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ cột ở 35 °C, nhiệt độ buồng tiêm ở 140 °C và nhiệt độ detector ở 220 °C.

Thể tích tiêm: 1,0 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu của ethanol trong khoảng từ 2 min đến 4 min, độ phân giải giữa pic tương ứng với ethanol và propanol ít nhất bằng 5,0.

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm (kl/kl) của ethanol trong chế phẩm, tỷ trọng của ethanol là 0,790 g/ml.

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

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (phụ lục 5.3).

Dung dịch B: Thêm 20 ml dibutylamoni phosphat loại dùng tạo cặp ion vào 1000 ml nước, điều chỉnh về pH 6,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

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

Dung dịch thử: Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg indinavir chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (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: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký các dung dịch chuẩn và dung dịch thử với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của pic indinavir (thời gian lưu của pic indinavir khoảng 10 min).

Tính hàm lượng phần trăm indinavir sulfat, $C_{36}H_{47}N_5O_4$. H_2SO_4 , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic indinavir trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{36}H_{47}N_5O_4$ trong indinavir chuẩn nhân với hệ số hiệu chỉnh 1,1598.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế enzym protease, kháng HIV.

Chế phẩm

Nang.

NANG INDINAVIR**Capsulae Indinaviri**

Là nang cứng chứa indinavir sulfat.

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 indinavir, $C_{36}H_{47}N_5O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g indinavir sulfat với 80 ml nước để hòa tan. Pha loãng bằng nước vừa đủ 100 ml và lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 200 nm đến 300 nm phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 260 nm.

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 indinavir trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy, sử dụng dụng cụ giữ mẫu.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 3,8.

Dung dịch đệm pH 3,8: Hòa tan 21 g acid citric (TT) trong 880 ml nước, điều chỉnh đến pH $3,8 \pm 0,05$ bằng dung dịch natri hydroxyd 50 % và pha loãng bằng nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ indinavir phù hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 260 nm, cốt đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng indinavir, $C_{36}H_{47}N_5O_4$, hòa tan trong mỗi viên so sánh với dung dịch indinavir sulfat chuẩn có nồng độ indinavir tương đương trong dung dịch thử pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng indinavir, $C_{36}H_{47}N_5O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Hòa tan 8,7 g dikali hydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH $7,5 \pm 0,05$ bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng bằng nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 7,5.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 7,5 (40 : 60).

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác một lượng indinavir sulfat chuẩn, tương ứng với khoảng 50 mg indinavir, vào

binh định mức 100 ml, thêm 80 ml dung môi pha mẫu và lắc kỹ để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch và lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch trên thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Trộn đều bột thuốc của không dưới 20 nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg indinavir, vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 10 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Cân chính xác một lượng indinavir sulfat chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg indinavir và 5 mg indinavir 4-epimer chuẩn vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	80	20
3 - 5	80 → 65	20 → 35
5 - 11	65	35
11 - 17	65 → 30	35 → 70
17 - 20	30	70
20 - 21	30 → 80	70 → 20
21 - 25	80	20

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch kiểm tra tính phù hợp hệ thống: số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic indinavir không được dưới 10 000; hệ số đối xứng của pic indinavir không được quá 1,5; và độ phân giải giữa pic của indinavir và indinavir 4-epimer phải không dưới 1,5.

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

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, ngoại trừ pic chính và các pic xuất hiện tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, diện tích của bất kỳ pic nào khác đều không được lớn hơn 1,0 % và tổng diện tích của tất cả các pic đó không được lớn hơn 2,5 %, áp dụng theo phương pháp chuẩn hóa.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 7,5 (40 : 60).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng indinavir

sulfat chuẩn, tương ứng với khoảng 50 mg indinavir vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động và lắc kỹ để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử: Lấy 20 nang, cân xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg indinavir vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic indinavir không được dưới 6000; hệ số đối xứng của pic indinavir không được lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic indinavir không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng indinavir, C₃₆H₄₇N₅O₄, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic indinavir thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₃₆H₄₇N₅O₄ trong indinavir sulfat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

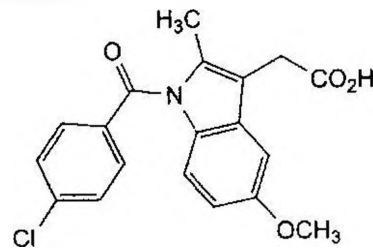
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

400 mg.

INDOMETHACIN

Indomethacinum



C₁₉H₁₆ClNO₄

P.t.l: 357,8

Indomethacin là acid 1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl acetic, phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % C₁₉H₁₆ClNO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng đến vàng, không mùi hay hầu như không mùi.

Thực tế không tan trong nước, tan trong cloroform, hơi tan trong ethanol 96 % và ether.

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 indomethacin chuẩn. Tiến hành đo mẫu thử và mẫu chuẩn trong trạng thái rắn không kết tinh lại.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,0025 % trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrochloric 1 M - methanol* (1 : 9), được đo trong khoảng bước sóng từ 300 nm đến 350 nm, cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 318 nm. A (1 %, 1 cm) ở cực đại từ 170 đến 190.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)*, đun nóng nhẹ nếu cần. Lấy 0,1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch hỗn hợp mới pha gồm 1 thể tích *dung dịch hydroxylamin hydroclorid 25 % (TT)* và 3 thể tích *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Thêm 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* và 1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)*, lắc đều, xuất hiện màu hồng tím.

D. Lấy 0,5 ml dung dịch được pha như mục C, thêm 0,5 ml *dung dịch dimethylamino benzaldehyd (TT)*, tủa tạo thành nhưng tan khi lắc. Đun nóng trên cách thủy, xuất hiện màu xanh chàm. Tiếp tục đun 5 min và làm lạnh trong nước đá 2 min. xuất hiện tủa và màu chuyển sang xanh xám nhạt. Thêm 3 ml *ethanol 96 % (TT)* thu được dung dịch trong và có màu hồng tím.

E. Điểm chảy: 158 °C đến 162 °C (Phụ lục 6.7).

Kim loại nặng

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

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

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Được tráng bằng hỗn dịch *silica gel HF₂₅₄* trong *dung dịch natri dihydrophosphat 4,68 %*.

Dung môi khai triển: Ether - ether dầu hỏa (50 °C đến 70 °C) (70 : 30).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, pha trước khi dùng.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới

ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử không được sẫm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g: 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 75 ml *aceton (TT)* cho dòng khí nitrogen sục qua dung dịch trên trong khoảng 15 min để loại hết khí carbon dioxyd. Duy trì cố định dòng khí đi qua và tiến hành chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 35,78 mg C₁₉H₁₆ClNO₄.

Bảo quản

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG INDOMETHACIN

Capsulae Indomethacini

Là nang cứng chứa indomethacin.

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 indomethacin, C₁₉H₁₆ClNO₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 300 nm đến 350 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 320 nm.

B. Lắc kỹ một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 25 mg indomethacin trong 2 ml nước, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Xuất hiện màu vàng tươi, phai màu nhanh.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether - acid acetic băng (100 : 3).
Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g indomethacin, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 5 min, lọc.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với methanol (TT).
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với methanol (TT).
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch indomethacin chuẩn 0,1 % trong methanol (TT).
Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng của indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 196 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

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

Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg indomethacin, thêm 10 ml nước và để yên trong 10 min, thỉnh thoảng lắc. Thêm 75 ml methanol (TT), lắc kỹ và pha loãng thành 100,0 ml với methanol (TT). Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch này thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT). Tính hàm lượng indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 193 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg; 75 mg.

VIÊN NÉN INDOMETHACIN

Tabellae Indomethacini

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

Hàm lượng indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, 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 từ 300 nm đến 350 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 320 nm.
 B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 25 mg indomethacin trong 2 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Xuất hiện màu vàng tươi, phai màu nhanh.
 C. Trong phần Tạp chất liên quan, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether - acid acetic băng (100 : 3)
Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g indomethacin, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 5 min, lọc.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với methanol (TT).

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng của indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 196 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

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

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg indomethacin vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml nước, để yên trong 10 min, thỉnh thoảng lắc. Thêm 75 ml *methanol* (TT), lắc kỹ rồi thêm *methanol* (TT) đến định mức và lắc đều, lọc, bỏ khoảng 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *đệm phosphat chuẩn pH 7,2* (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *đệm phosphat chuẩn pH 7,2* (TT).

Tính hàm lượng indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 193 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg.

IOD

Iodum

I_2 P.t.l: 253,8

Iod phải chứa từ 99,5 % đến 100,5 % I.

Tính chất

Phiến nhỏ hoặc tinh thể mịn, màu tím đen, có ánh kim loại, mùi kích ứng đặc biệt. Dễ bay hơi ở nhiệt độ thường.

Rất khó tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, cloroform, khó tan trong glycerin, dễ tan trong các dung dịch muối iodid.

Định tính

A. Đốt nhẹ một ít chế phẩm trong ống nghiệm, sẽ bay hơi màu tím, hơi này ngưng tụ thành những muối tinh thể màu đen ánh xanh trên thành ống.

B. Lấy 10 ml dung dịch bão hòa hòa chế phẩm, thêm 0,5 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT), sẽ hiện màu lam. Màu sẽ mất khi đun nóng, để nguội màu lam xuất hiện trở lại.

Clorid và bromid

Không được quá 0,025 %.

Dung dịch S: Nghiền 1,5 g chế phẩm với 10 ml nước, lọc, rửa phễu lọc bằng nước và pha loãng dịch lọc thành 15 ml bằng nước. Thêm 0,5 g *kẽm bột* (TT) vào dung dịch trên. Khi dung dịch mất màu, lọc và rửa phễu lọc với nước cho tới khi thu được 20 ml dịch lọc.

Lấy 5 ml dung dịch S, thêm 1,5 ml *amoniac* (TT) và 3 ml *dung dịch bạc nitrat 2 %* (TT). Lọc, rửa phễu với nước cho đến khi thu được 10 ml dịch lọc, thêm vào 1,5 ml *acid nitric* (TT) và để yên 1 min. Dung dịch này không được đục hơn dung dịch đối chiếu pha đồng thời với dung dịch thử gồm 10,75 ml nước; 0,25 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N* (CD); 0,2 ml *dung dịch acid nitric 2 M* (TT) và 0,3 ml *dung dịch bạc nitrat 2 %* (TT).

Cẩn không bay hơi

Không được quá 0,1%.

Cân chính xác 1,00 g chế phẩm vào bát sứ đã cân bì, đun trên cách thủy cho đến khi iod bay hơi hết. Sấy cân ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cân còn lại không được quá 1 mg.

Định lượng

Trong một bình nón nút mài, hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch kali iodid 20 %* và 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M* (TT). Khi chế phẩm tan hết, thêm 50 ml nước. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N* (CD), thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) vào lúc cuối định lượng. 1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N* (CD) tương đương với 12,69 mg iod.

Bảo quản

Trong lọ thủy tinh màu, có nút thủy tinh kín, để ở nơi mát.

Loại thuốc

Sát khuẩn, kháng giáp.

Chế phẩm

Dung dịch iod 1 %, cồn iod 1 %, cồn iod 5 %.

DUNG DỊCH IOD 1 %

Solutio Iodo Iodidata 1 %

Dung dịch Lugol

Công thức điều chế

Iod 1 g

Kali iodid 2 g

Nước tinh khiết (mới đun sôi để nguội) vđ 100 ml

Hòa tan kali iodid và iod trong khoảng 3 ml nước, khuấy kỹ cho tan hết, sau đó thêm nước vừa đủ 100 ml.

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

Hàm lượng của iod, I, và hàm lượng của kali iodid, KI, từ 95,0 % đến 105 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, màu đỏ sẫm, mùi iod.

Định tính

A. Nhỏ 1 giọt chế phẩm vào 1 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) sẽ xuất hiện màu xanh tím.

B. Lấy vài ml chế phẩm cho vào một bát sứ, bốc hơi trên cách thủy cho khô và đốt nhẹ cho bay hết iod tự do. Hòa tan cẩn vào một ít nước. Dung dịch thu được phải cho các phản ứng của kali và iodid (Phụ lục 8.1).

Định lượng

Iod: Lấy chính xác 20 ml chế phẩm, thêm 10 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ). Vào lúc gần cuối chuẩn độ, khi dung dịch đã rất nhạt màu, thêm vài giọt dung dịch hồ tinh bột (TT).

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) tương đương với 12,69 mg I.

Kali iodid: Lấy chính xác 10 ml chế phẩm, thêm 20 ml nước, 40 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), chuẩn độ bằng dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ) cho đến khi màu nâu sẫm chuyển sang nâu nhạt, thêm 1 ml dung dịch amaranth S 0,2 % (TT) rồi tiếp tục chuẩn độ chậm cho đến khi màu đỏ chuyển sang vàng nhạt.

Số gam kali iodid chứa trong 100 ml chế phẩm được tính bằng công thức:

$$0,166 \times \left(n_1 - \frac{n_2}{4} \right)$$

Trong đó:

n_1 là số ml dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ).

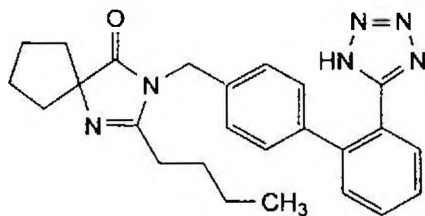
n_2 là số ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) đã dùng trong phép định lượng iod.

Bảo quản

Chế phẩm bảo quản trong chai thủy tinh màu, nút kín, để ở nơi mát.

IRBESARTAN

Irbesartanum



$C_{25}H_{28}N_6O$

P.t.l: 428,5

Irbesartan là 2-butyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{25}H_{28}N_6O$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methanol, khó tan trong methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải

phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của irbesartan chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và của irbesartan chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn trong methanol (TT), bay hơi dung môi tới khô bằng cách sấy ở 60 °C và ghi lại phổ mới của các cần thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 thể tích dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và 9 thể tích methanol (TT), 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 màu mẫu N₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,42 % trong nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg natri azid (TT) (muối natri của tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,25 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (0,25 m × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt trao đổi anion có tính kiềm mạnh dùng cho sắc ký (8,5 μm).

Detector: Điện hóa với độ nhạy 3 μS, dùng bộ khử tự phục hồi anion.

Trung hòa chất tách: Theo phương pháp hóa học hoặc theo phương pháp điện hóa.

Phương pháp hóa học: Bằng việc lưu thông liên tục dung môi trung hòa trong một màng vi lọc, quá trình thực hiện trước khi tiến hành phát hiện tại detector. Dung môi trung hòa: Dung dịch acid sulfuric 0,025 M (TT). Tốc độ dòng: 10 ml/min. Áp suất: Tương đương khoảng 100 kPa.

Phương pháp điện hóa: Có thể dùng dòng điện, ví dụ dòng 300 mA.

Thể tích tiêm: 200 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu với thời gian chạy sắc ký là 25 min.

Thời gian lưu của tạp chất B khoảng 14 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tỉ số tín hiệu trên nhiều ít nhất là 10 đối với pic tạp chất B.

Trên sắc ký đồ dung dịch thử, diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (10 ppm).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT) - dung dịch đệm pH 3,2 (33 : 67).

Dung dịch đệm pH 3,2: Hỗn hợp 5,5 ml *acid phosphoric* (TT) và 950 ml *nước*, chỉnh đến pH 3,2 bằng *triethylamin* (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất A chuẩn của irbesartan 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).

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của irbesartan.

Định tính các tạp chất: 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 irbesartan (thời gian lưu khoảng 23 min): tạp chất A khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của irbesartan ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(pentanoylamino)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]cyclopentanecarboxamid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Hỗn hợp dung môi: *Aceton - methanol* (20 : 80).

Lấy 0,25 g chế phẩm, tiến hành theo phương pháp 8.

Dùng 0,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CE), 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* (CE) tương đương với 42,85 mg $C_{25}H_{28}N_6O$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN IRBESARTAN

Tabellae Irbesartani

Là viên nén chứa irbesartan.

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 irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy 1 viên, thêm 10 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm khoảng 10 min, lọc qua màng lọc 0,45 μm, làm bay hơi dịch lọc đến khô với dòng khí nitrogen. Lấy khoảng 1 mg cân trộn đều với khoảng 250 mg *kali bromid* (TT) và dập thành viên nén. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân phân tán trong kali bromid phải phù hợp với phổ hồng ngoại của irbesartan chuẩn thực hiện trong cùng điều kiện.

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 irbesartan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan

 (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 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 tới nồng độ thích hợp với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg irbesartan chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol* (TT) để hòa tan sau đó thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) đến thể tích, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ irbesartan tương đương với nồng độ irbesartan của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 244 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{28}N_6O$ trong irbesartan chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, 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).
 Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Cách tiến hành:
 Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, ghi lại diện tích pic đáp ứng và tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa.
Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,2 % và tổng lượng tạp chất không được quá 0,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 5,5 ml acid phosphoric (TT) trong khoảng 950 ml nước. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin (TT). Thêm nước vừa đủ 1000 ml, lắc đều.
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (40 : 60). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch phân giải: Cân chính xác một lượng irbesartan chuẩn và tạp chất A chuẩn của irbesartan và hòa tan trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 37,5 mg irbesartan chuẩn, hòa tan trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với methanol (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng methanol (TT).
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 150 mg irbesartan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml methanol (TT) và lắc siêu âm 15 min. Để nguội và thêm methanol (TT) đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:
 Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
 Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
 Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
 Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
 Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic irbesartan và pic tạp chất A chuẩn của irbesartan không nhỏ hơn 2,0.
 Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic irbesartan không được lớn hơn 1,5 %.

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

Tính hàm lượng irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{28}N_6O$ của irbesartan chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

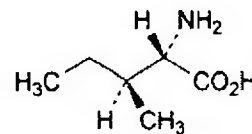
Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.

ISOLEUCIN

Isoleucinum



$C_6H_{13}NO_2$

P.t.l: 131,2

Isoleucin là acid (2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{13}NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.
 Chế phẩm thu được từ sản phẩm lên men, chiết xuất hoặc thủy phân protein.

Tính chất

Bột kết tinh hay dạng bông màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong dung dịch acid vô cơ loãng và trong dung dịch kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
 Nhóm I: A, C.
 Nhóm II: B, C.
 A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của isoleucin chuẩn.
 B. Trong phần Các chất dương tính với ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).
 C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 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 màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ + 40,0° đến + 43,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric* 25 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Các chất dương tính với ninhydrin

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

Bản mỏng: Silica gel.

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

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

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 50 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg isoleucin chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg isoleucin chuẩn và 10 mg valin chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chăm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin* 0,2 % (TT) và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong khoảng 15 min. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1), bắt kỳ vết phụ nào ngoài vết chính, không được lớn hơn hay đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách biệt rõ ràng.

Clorid

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

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi.

Sulfat

Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT) và pha loãng thành 15 ml bằng *nước cất* (TT).

Amoni

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1).

Lấy 50 mg chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp B. Dùng 0,1 ml *dung dịch amoni mầu 100 phần triệu NH₄* (TT) để chuẩn bị mầu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT). Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methyl isobutyl*

keton (TT) và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml *nước* và lắc trong 3 min. Lấy lớp nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Dùng 0,25 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 0,25 ml *dung dịch chì mầu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mầu 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 0,100 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan* (TT), thêm 30 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành làm mầu trắng.

1 ml *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 13,12 mg C₆H₇N₃O₂.

Bảo quản

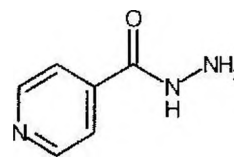
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Acid amin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

ISONIAZID*Isoniazidum*

C₆H₇N₃O

P.t.l: 137,1

Isoniazid là pyridin-4-carbohydrazid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₆H₇N₃O, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay tinh thể không màu, không mùi. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, khó tan trong cloroform, rất khó tan trong ether.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C.

Nhóm II: A, C.

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

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml nước, thêm dung dịch nóng của 0,10 g vanilin (TT) trong 10 ml nước, để yên và cọ thành ống nghiệm bằng một đũa thủy tinh, sẽ có tủa vàng, tủa này sau khi kết tinh lại bằng 5 ml ethanol 70 % và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, có điểm chảy từ 226 °C đến 231 °C (Phụ lục 6.7).

C. Điểm chảy: 170 °C đến 174 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Hydrazin và tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - aceton - methanol - ethyl acetat (10 : 20 : 20 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích aceton (TT) và nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50,0 mg hydrazin sulfat (TT) trong 50 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml bằng aceton (TT). Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 0,2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích aceton (TT) và nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Phun bản mỏng bằng dung dịch dimethylamino benzaldehyd (TT). Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Dung dịch đối chiếu xuất hiện thêm vết tương ứng với hydrazin. Vết tương ứng với hydrazin của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết tương ứng với hydrazin của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 g chế phẩm 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; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,250 g chế phẩm, hòa tan trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 20,0 ml dung dịch thu được, thêm 100 ml nước, 20 ml acid hydrochloric (TT), 0,2 g kali bromid (TT) và 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Định lượng từ từ bằng dung dịch kali bromat 0,1 N (CD), lắc liên tục cho tới khi màu đỏ biến mất. Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện như trên.

1 ml dung dịch kali bromat 0,1 N (CD) tương đương với 3,429 mg C₆H₇N₃O.

Bảo quản

Trong lọ thủy tinh nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm, siro.

VIÊN NÉN ISONIAZID

Tabellae Isoniazidi

Là viên nén chứa isoniazid.

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 isoniazid, C₆H₇N₃O, từ 95,0 đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g isoniazid bằng 10 ml ethanol 96 % (TT) trong 15 min, ly tâm và gạn lớp chất lỏng. Chiết cặn với ethanol 96 % (TT) thêm 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml và gộp các dịch chiết rồi bốc hơi đến khô. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phô đối chiếu của isoniazid.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 1 mg isoniazid bằng 50 ml ethanol 96 % (TT), lọc. Thêm vào 5 ml dịch lọc 0,1 g natri tetraborat (TT) và 5 ml dung dịch 1-cloro-2,4-dinitrobenzen 5 % trong ethanol 96 %. Bốc hơi trên cách thủy đến khô và tiếp tục đun nóng trong 10 min nữa. Thêm vào cặn 10 ml methanol (TT), trộn đều sẽ xuất hiện màu đỏ tía.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ của dịch lọc môi trường sau khi hòa tan (pha loãng nếu cần) ở bước sóng cực đại 263 nm (Phụ lục 4.1). Tính lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, được hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 307 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 263 nm.

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

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,4 g isoniazid và hòa tan kỹ với nước. Lọc và rửa cân bằng nước, tập trung dịch lọc và dịch rửa, thêm nước vừa đủ 250,0 ml. Hút 50,0 ml dung dịch thu được, thêm 50 ml nước, 20 ml acid hydrochloric (TT) và 0,2 g kali bromid (TT). Chuẩn độ bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) với dung dịch kali bromat 0,1 N (CD) hoặc dùng 2 giọt chỉ thị đỏ methyl (TT) và chuẩn độ cho đến khi hết màu đỏ.

1 ml dung dịch kali bromat 0,1 N (CD) tương đương với 3,429 mg $C_6H_7N_3O$.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

Loại thuốc

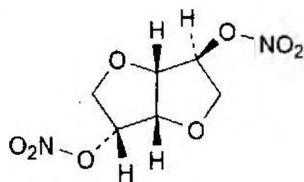
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

10 mg; 50 mg; 150 mg; 300 mg.

ISOSORBID DINITRAT HỖN HỢP

Isosorbidi dinitras dilutus



$C_6H_8N_2O_8$

P.t.l: 236,1

Isosorbid dinitrat là 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 2,5- dinitrat. Isosorbid dinitrat hỗn hợp là hỗn hợp khô của isosorbid dinitrat với lactose monohydrat hoặc manitol, phải chứa từ 95,0 % đến 105,0 % lượng ghi trên nhãn của 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 2,5-dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$.

Thận trọng: Isosorbid dinitrat không pha trộn có thể nổ khi tiếp xúc với nhiệt hoặc khi có va chạm. Cần hết sức thận trọng khi tiếp xúc và chi thao tác với lượng rất nhỏ.

Tính chất

Isosorbid dinitrat không pha trộn là bột kết tinh mịn, trắng hay gần như trắng.

Isosorbid dinitrat không pha trộn rất khó tan trong nước, rất tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %.

Độ tan của isosorbid dinitrat hỗn hợp phụ thuộc vào bản chất tá dược pha trộn và tỷ lệ isosorbid dinitrat trong hỗn hợp.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được từ phép thử định tính D, chuẩn bị dưới dạng đĩa nén phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của isosorbid dinitrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Metylen clorid - methanol (95 : 5)

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 10 mg isosorbid dinitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT) trong 5 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Lắc một lượng isosorbid dinitrat chuẩn tương đương với 10 mg isosorbid dinitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT) trong 5 min và lọc.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) mới pha, để bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethylen clorid - acid acetic khan - methanol - nước (50 : 25 : 15 : 10). Thê tích dung môi phải đồng chính xác vì lượng nước hơi dư sẽ làm hỗn hợp dung môi bị đục.

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 0,10 g lactose hoặc manitol với 10 ml nước, lọc nếu cần.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g lactose (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,10 g manitol (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 10 ml.

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên, làm khô vết chấm, triển khai sắc ký lần đầu đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra làm khô bằng một luồng không khí ấm. Tiếp tục triển khai sắc ký ngay lần thứ 2 bằng dung môi khai triển mới pha lại đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bằng một luồng không khí ấm. Phun dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT), làm khô bằng một luồng không khí lạnh đến khi hơi aceton bay hết và sấy ở 100 °C trong 15 min. Để nguội, phun dung dịch natri periodat 0,2 %, làm khô bằng một luồng không khí lạnh và sấy ở 100 °C trong 15 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ rệt.

Đối với hỗn hợp sử dụng lactose, vết chính trên sắc ký đồ

thu được từ dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Đối với hỗn hợp sử dụng manitol, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

D. Lắc một lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg isosorbid dinitrat với 10 ml *aceton* (TT) trong 5 min. Lọc, bay hơi dịch lọc đến khô ở nhiệt độ dưới 40 °C, làm khô cân bằng *phosphor pentoxyd* (TT) dưới áp suất không quá 0,7 kPa trong 16 h. Điểm cháy của cân thu được từ 69 °C đến 72 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: *Silica gel*.

Dung môi khai triển: *Toluen - aceton - acid acetic băng* (60 : 30 : 15).

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 0,10 g isosorbid dinitrat với 5 ml *ethanol 96 %* (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg *kali nitrat* (TT) trong 1 ml *nước* rồi pha loãng thành 100 ml bằng *ethanol* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, làm khô bằng một luồng không khí đến khi bay hết acid acetic, phun *dung dịch kali iodid - tinh bột* (TT) mới pha. Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết nitrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 % tính theo kali nitrat).

Tạp chất B và C

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: *Trimethylpentan - ethanol khan* (85 : 15).

Dung dịch thử (1): Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 25 mg isosorbid dinitrat, thêm 20 ml pha động và lắc siêu âm trong 15 min, thêm pha động vừa đủ 25,0 ml. Lọc.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác một lượng isosorbid dinitrat chuẩn tương đương với 25 mg isosorbid dinitrat, thêm 20 ml pha động và lắc siêu âm trong 15 min, thêm pha động vừa đủ 25,0 ml, lọc.

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 10,0 mg isosorbid 2-nitrat chuẩn (tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg isosorbid mononitrat chuẩn (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg isosorbid 2-nitrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và thêm pha động vừa đủ 10 ml, lắc đều.

Điều kiện sắc ký

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylmethylsilyl silica gel* (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng từ 210 đến 215 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với các dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (3), (4) và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu của isosorbid dinitrat khoảng 5 min, của isosorbid 2-nitrat (tạp chất B) khoảng 8 min, của isosorbid mononitrat (tạp chất C) khoảng 11 min.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic isosorbid dinitrat và pic tạp chất B ít nhất là 6,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %); diện tích pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký, pha động như mô tả ở mục Tạp chất B và C với một số thay đổi như sau:

Dung dịch thử: Dung dịch thử (2) của mục Tạp chất B và C.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch đối chiếu (2) của mục Tạp chất B và C.

Điều kiện sắc ký:

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, nếu giá trị diện tích pic từ hai lần tiêm lặp lại chênh lệch hơn 1,0 % thì tiêm lặp lại 4 lần nữa, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm không được quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng isosorbid dinitrat dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, trong isosorbid dinitrat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị đau thắt ngực nhóm nitrat.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén giải phóng chậm.

VIÊN NÉN ISOSORBID DINITRAT**Tabellae Isosorbidi dinitras**

Là viên nén chứa isosorbid dinitrat.

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 isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Toluen*.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg isosorbid dinitrat với 5 ml *ether (TT)*, ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng isosorbid dinitrat chuẩn tương ứng với 10 mg isosorbid dinitrat trong 5 ml *ether (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng, làm khô ngay bản mỏng bằng một luồng khí mát. Phun dung dịch *diphenylamin 1 % trong acid sulfuric*. Để bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm và 365 nm trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg isosorbid dinitrat với dung dịch *acid sulfuric 50 % (TT)* nóng có chứa một lượng rất nhỏ *diphenylamin (TT)*, xuất hiện màu xanh dương đậm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

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

Thể tích tiêm: 100 μ l.

Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch isosorbid dinitrat chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - nước - dung dịch đệm (550 : 350 : 100)*.

Dung dịch đệm: Hòa tan 15,4 g *amoni acetat (TT)* trong nước, thêm 11,5 ml *acid acetic băng (TT)*, thêm nước vừa đủ 1000 ml. Dung dịch thu được có pH khoảng 4,7.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 25 mg isosorbid dinitrat và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong khoảng 15 min. Để nguội thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng isosorbid dinitrat chuẩn tương ứng với 25 mg isosorbid dinitrat và chuyển vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng pha động và thêm pha động đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dựa vào diện tích pic isosorbid dinitrat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_8N_2O_8$ của isosorbid dinitrat chuẩn.

Bảo quản

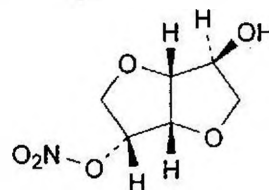
Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị đau thắt ngực.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg.

ISOSORBID MONONITRAT HỖN HỢP**Isosorbidi mononitras dilutus**

$C_6H_9NO_6$

P.t.l: 191,1

Isosorbid mononitrat là 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 5-nitrat. Isosorbid mononitrat hỗn hợp là hỗn hợp khô của isosorbid mononitrat với lactose monohydrat hoặc manitol, phải chứa từ 95,0 % đến 105,0 % lượng ghi trên nhãn của 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 5-nitrat, $C_6H_9NO_6$.

Tính chất

Isosorbid mononitrat không pha trộn là bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Isosorbid mononitrat không pha trộn dễ tan trong nước, aceton, ethanol 96 % và trong methylen clorid.

Độ tan của isosorbid mononitrat hỗn hợp phụ thuộc vào bản chất tá dược pha trộn và tỷ lệ isosorbid mononitrat trong hỗn hợp.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được từ phép thử định tính D, chuẩn bị dưới dạng đĩa nén phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của isosorbid mononitrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methylen clorid - methanol (95 : 5)

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 10 mg isosorbid mononitrat với 10 ml *ethanol 96 % (TT)* trong 5 min và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg isosorbid mononitrat chuẩn trong *ethanol 96 % (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. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) mới pha, để bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethylen clorid - acid acetic khan - methanol - nước (50 : 25 : 15 : 10). Thê tích dung môi phải đồng chính xác vì lượng nước hơi dư sẽ làm hỗn hợp dung môi bị đục.

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 0,10 g lactose hoặc manitol với 10 ml nước, lọc nếu cần.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g lactose (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,10 g manitol (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 10 ml.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên, làm khô vết chấm, triển khai sắc ký lần đầu đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra làm khô bằng một luồng không khí ấm. Tiếp tục triển khai sắc ký ngay lần thứ 2 bằng dung môi khai triển mới pha lại đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bằng luồng không khí ấm. Phun dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT), làm khô bằng một luồng không khí lạnh đến khi hơi acetone bay hết và sấy ở 100 °C trong 15 min. Để nguội, phun dung dịch natri periodat 0,2 %, làm khô bằng một luồng không khí lạnh và sấy ở 100 °C trong 15 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ rệt.

Đối với hỗn hợp sử dụng lactose, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Đối với hỗn hợp sử dụng manitol, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có cùng vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

D. Lắc một lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg isosorbid mononitrat với 10 ml *acetone (TT)* trong 5 min. Lọc, bay hơi dịch lọc đến khô ở nhiệt độ dưới 40 °C, làm khô cân bằng *phosphor pentoxyd (TT)* dưới áp suất không quá 0,7 kPa trong 16 h. Điểm chảy của cần thu được từ 89 °C đến 91 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Toluene - acetone - acid acetic băng (60 : 30 : 15).

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm tương đương với 0,10 g isosorbid mononitrat với 5 ml *ethanol 96 % (TT)* và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg kali nitrat (TT) trong 1 ml nước rồi pha loãng thành 100 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, làm khô bằng một luồng không khí đến khi bay hết acid acetic, phun dung dịch kali iodid - tinh bột (TT) mới pha. Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết nitrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 % tính theo kali nitrat).

Tạp chất B và C

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Trimethylpentan - ethanol khan (85 : 15).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 25 mg isosorbid mononitrat, thêm 20 ml pha động và lắc siêu âm trong 15 min, thêm pha động vừa đủ 25,0 ml. Lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg isosorbid 2-nitrat chuẩn (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Cân chính xác một lượng isosorbid dinitrat chuẩn (tạp chất B) tương đương với 10 mg isosorbid dinitrat, thêm 15 ml pha động và lắc siêu âm trong 15 min, thêm pha động vừa đủ 20,0 ml. Lọc. Pha loãng 0,1 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg isosorbid mononitrat chuẩn và 5 mg isosorbid 2-nitrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylmethylsilyl silica gel* (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng từ 210 đến 215 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với các dung dịch trên.

Thời gian lưu của isosorbid dinitrat (tạp chất B) khoảng 5 min, của isosorbid 2-nitrat (tạp chất C) khoảng 8 min, của isosorbid 5-nitrat khoảng 11 min.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic isosorbid 2-nitrat và isosorbid 5-nitrat ít nhất là 4,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %); diện tích pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký, pha động như mô tả ở mục Tạp chất B và C với một số thay đổi như sau:

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử ở mục Tạp chất B và C thành 10,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg isosorbid mononitrat chuẩn trong pha động và thêm pha động vừa đủ 25,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, nếu giá trị diện tích pic từ hai lần tiêm lặp lại chênh lệch hơn 1,0 % thì tiêm lặp lại 4 lần nữa, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm không được quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng isosorbid mononitrat dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, trong isosorbid mononitrat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị đau thắt ngực nhóm nitrat.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén giải phóng chậm.

VIÊN NÉN ISOSORBID MONONITRAT**Tabellae Isosorbidi mononitras**

Là viên nén chứa isosorbid mononitrat.

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 isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg isosorbid mononitrat với 10 ml ethanol 96 % (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng isosorbid mononitrat chuẩn tương ứng với 10 mg isosorbid mononitrat trong 10 ml ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng, làm khô ngay bản mỏng bằng một luồng khí mát. Phun dung dịch diphenylamin 1 % trong acid sulfuric. Để bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm và 365 nm trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

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

Thể tích tiêm: 100 μl.

Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng isosorbid mononitrat chuẩn tương đương với khoảng 20 mg isosorbid mononitrat và chuyển vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng nước và thêm nước đến định mức. Pha loãng dung dịch thu được với nước để được dung dịch có nồng độ isosorbid mononitrat tương đương với dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (70 : 30).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg isosorbid mononitrat và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong khoảng 15 min. Để nguội, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng isosorbid mononitrat chuẩn tương ứng với khoảng 25 mg isosorbid mononitrat và chuyển vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, để nguội và thêm pha động đến định mức. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,001 % isosorbid mononitrat chuẩn và 0,001 % isosorbid 2-nitrat chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic isosorbid mononitrat và isosorbid 2-nitrat ít nhất bằng 2,4.

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

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, dựa vào diện tích pic isosorbid mononitrat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₆H₉NO₆ của isosorbid mononitrat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

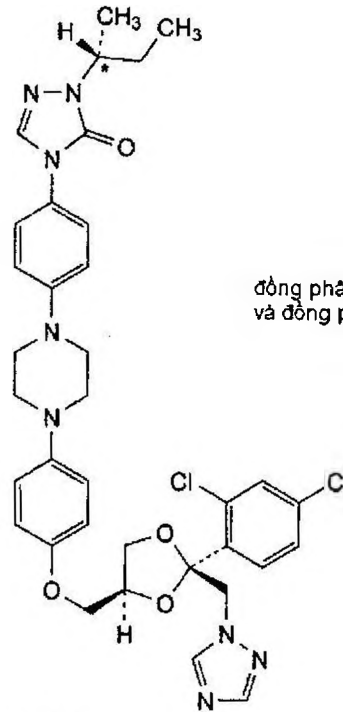
Thuốc trị đau thắt ngực.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

ITRACONAZOL

Itraconazolium



C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

Pt.l: 706

Itraconazol là 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, rất khó tan trong ethanol (96 %).

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu Đ₆ hoặc N₆ (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.

Dung môi pha mẫu: Pha loãng 4,0 ml *acid hydrochloric* (TT) thành 1000 ml bằng *methanol* (TT).

Pha động A: Dung dịch *tetrabutylamoni hydrosulfat* 2,72 %.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 100 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu 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 cùng môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử được thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg itraconazol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa các tạp B, C, D, E, F và G) trong 1 ml dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 μm hoặc 3,5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	80	20
2 - 22	80 → 50	20 → 50
22 - 27	50	50

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

Thời gian lưu tương đối so với itraconazol (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất C và D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,05; tạp chất G khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) không được dưới 1,5, trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất F và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách hai pic tạp chất F và pic itraconazol.

Giới hạn:

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

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

Tổng tạp chất C và D: Không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

Tổng diện tích các pic tạp chất: Không lớn hơn 8 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-[4-[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on.

Tạp chất B: 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on.

Tạp chất C: 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-propyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on.

Tạp chất D: 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-(1-methylethyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on.

Tạp chất E: 4-[4-[4-[4-[[*trans*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on.

Tạp chất F: 2-butyl-4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on.

Tạp chất G: 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on.

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 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 70 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *acid acetic khan (TT)* và 7 thể tích *butan-2-on (TT)* bằng cách khuấy mạnh trong ít nhất 10 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) và chuẩn độ đến bước nhảy thế thứ hai.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 35,3 mg $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Nang.

NANG ITRACONAZOL**Capsulae Itraconazoli**

Là nang cứng chứa itraconazol.

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 itraconazol, $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % 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 itraconazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 0,02 M.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên, hòa tan với hỗn hợp methanol - tetrahydrofuran (4 : 1), pha loãng với cùng dung môi để thu được dung dịch có nồng độ itraconazol chính xác khoảng 2 mg/ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử trong vừa đủ 200 ml hỗn hợp methanol - tetrahydrofuran (4 : 1).

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% t/t)	Pha động B (% t/t)
0	80	20
20	60	40
25	60	40
30	50	50
44	50	50
45	80	20
50	80	20

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 20 % thang đo.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, với điều kiện sắc ký như mô tả, thời gian lưu của itraconazol khoảng 23 min.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được có pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %). Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính 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 acid hydrochloric 0.1 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc thu được, pha loãng với hỗn hợp methanol - môi trường hòa tan (5 : 95) vừa đủ 25 ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan khoảng 20 mg itraconazol chuẩn trong 40 ml methanol (TT), làm ấm trong cách thủy ở 40 °C, lắc để hòa tan. Để nguội, pha loãng với môi trường hòa tan vừa đủ 200 ml. Lấy 5,0 ml dịch thu được, pha loãng với môi trường hòa tan vừa đủ 25 ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 255 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là hỗn hợp methanol - môi trường hòa tan (5 : 95). Tính hàm lượng itraconazol, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ trong itraconazol chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng itraconazol, $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 0,02 M (40 : 60).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50 mg itraconazol vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng cách lắc siêu âm với hỗn hợp methanol - tetrahydrofuran (4 : 1). Để nguội và pha loãng với cùng dung môi đến vạch, lắc kỹ và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác itraconazol chuẩn trong hỗn hợp methanol - tetrahydrofuran (4 : 1) bằng cách lắc siêu âm, pha loãng với cùng dung môi để thu được dung dịch có nồng độ itraconazol chính xác khoảng 0,2 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (3 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thẻ tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic itraconazol không được lớn hơn 2,0 %, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 3000. Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng itraconazol, $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ trong itraconazol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

KALI BROMID***Kalii bromidum***

KBr

P.t.l: 119,0

Kali bromid phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % KBr, 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 và glycerin, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của bromid (Phụ lục 8.1).
B. *Dung dịch S*: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải cho các phản ứng đặc trưng của kali (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml *dung dịch S*, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol* (TT). Màu của *dung dịch* phải chuyển khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N* (CĐ) hoặc 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N* (CĐ).

Clorid và sulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,600 g *kali hydroxyd* (TT) trong nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 25,0 ml *dung dịch thử (1)* thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 25,0 ml *dung dịch thử (1)*, thêm 1,0 ml *dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu SO₄* (TT) và 12,0 ml *dung dịch clorid mẫu 50 phần triệu Cl* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml *dung dịch thử (1)* thành 100,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký. Lấy 2,0 ml *dung dịch thử* được thêm 8,0 ml *dung dịch clorid mẫu 50*

phần triệu Cl (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Mẫu trắng: Nước dùng cho sắc ký.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 2,0 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi anion có tính kiềm mạnh dùng cho sắc ký (13 μm).

Detector dẫn điện có bộ khử ion phù hợp.

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

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

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

Thời gian lưu của clorid khoảng 5 min, của bromid khoảng 8 min và của sulfat khoảng 16 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của clorid và pic của bromid ít nhất là 8,0.

Giới hạn:

Hiệu chỉnh diện tích của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1) bằng cách so sánh với các pic trên sắc ký đồ của mẫu trắng.

Clorid: Diện tích pic clorid trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) không được lớn hơn diện tích chênh lệch giữa diện tích pic clorid trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) và diện tích pic clorid trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Sulfat: Diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) không được lớn hơn diện tích chênh lệch giữa diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) và diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,01 %).

Bromat

Lấy 10 ml *dung dịch S*, thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT), 0,1 ml *dung dịch kali iodid 10 %* (TT) và 0,25 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M* (TT). Để chờ tối 5 min. *Dung dịch* không được có màu xanh hay tím.

Iodid

Lấy 5 ml *dung dịch S*, thêm 0,15 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 %* (TT) và lắc với 2 ml *methylen clorid* (TT). Để yên cho phân lớp. Lớp dưới phải không có màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

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

Magnesi và các kim loại kiềm thổ

Không được quá 0,02 % tính theo calci (Phụ lục 9.4.16).

Dùng 10,0 g chế phẩm để thử. Thể tích *dung dịch natri edetat 0,01 M* (CĐ) đã dùng không được quá 5,0 ml.

Kim loại nặng

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

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

Mất khối lượng do làm khô

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

Định lượng

Hòa tan 100,0 mg chế phẩm trong nước, thêm 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 11,90 mg KBr.

Tính hàm lượng phần trăm của KBr theo công thức sau:

$$a - 3,357 \times b$$

Trong đó:

a là hàm lượng phần trăm KBr và KCl xác định được trong phép Định lượng và tính theo KBr.

b là hàm lượng phần trăm Cl thu được từ phép thử Clorid và sulfat.

KALI CLORID*Kalii chloridum*

KCl

P.t.l: 74,6

Kali clorid phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % KCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi.

Đễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải cho các phản ứng của ion kali và ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 50,0 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) hoặc 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD).

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Iodid

Làm ẩm 5,0 g chế phẩm bằng cách thêm từng giọt hỗn hợp vừa mới pha gồm 25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT), 2,0 ml

dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT) 0,15 ml dung dịch natri nitrit 10 % và 25 ml nước. Sau 5 min, quan sát dưới ánh sáng thường: Hỗn hợp thử nghiệm không được có bất kỳ tiểu phân hoặc vết màu xanh nào xuất hiện.

Bromid

Không được quá 0,1 %.

Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 50 ml bằng nước. Thêm vào 5,0 ml dung dịch thu được 2,0 ml dung dịch đỏ phenol (TT) và 1,0 ml dung dịch cloramin T 0,02 % (TT), trộn đều ngay. Sau đúng 2 min, thêm 0,15 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT), trộn đều và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 590 nm, dùng nước làm mẫu trắng, không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị trong cùng điều kiện và cùng thời gian nhưng thay 5,0 ml dung dịch thử bằng 5,0 ml dung dịch kali bromid chuẩn chứa 3,0 mg/l.

Bari

Lấy 5,0 ml dung dịch S, thêm 5,0 ml nước và 1,0 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT). Sau 15 min, dung dịch thử không được đục hơn một hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch S và 6,0 ml nước.

Kim loại nặng

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

Lấy 12,0 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Magnesi và các kim loại kiềm thổ

Không được quá 0,02 % (tính theo calci) (Phụ lục 9.4.16).

Dùng 10,0 g chế phẩm để thử. Thể tích dung dịch natri edetat 0,01 M (CD) đã dùng không được quá 5,0 ml.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 3 h).

Natri

Không được quá 0,1 %, nếu chế phẩm được dùng để pha chế dung dịch tiêm truyền hoặc thẩm tách máu.

Phương pháp quang phổ nguyên tử phát xạ (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan trong nước 0,5084 g natri clorid (TT) đã được sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 3 h và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi (200 µg Na/ml), pha loãng tiếp theo yêu cầu.

Đo cường độ phát xạ ở bước sóng 589 nm.

Nhôm

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.9), nếu chế phẩm được dùng để pha chế dung dịch thâm tách máu.

Dung dịch thử: Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong 100 ml nước, thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT).

Dung dịch đối chiếu: Trộn 2,0 ml dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT) với 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 98 ml nước.

Dung dịch mẫu trắng: Trộn 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) với 100 ml nước.

Định lượng

Hòa tan 1,300 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch trên cho vào bình nón, thêm 50 ml nước, 5 ml dung dịch acid nitric 12,5 % (TT), 25,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) và 2 ml dibutylphthalat (hoặc nitrobenzen) (TT). Lắc đều và chuẩn độ bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ). Dùng 2 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 7,46 mg KCl.

Bảo quản

Trong lọ nút kín, để nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Bổ sung chất điện giải.

Chế phẩm

Dung dịch tiêm kali clorid; Dịch truyền dextrose kali clorid và natri clorid; Dịch truyền dextrose và kali clorid; Hỗn hợp muối pha dung dịch uống bù chất điện giải. Viên kali clorid tác dụng kéo dài.

Nhãn

Nhãn phải ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp để pha dung dịch tiêm truyền hoặc thâm tách máu.

DUNG DỊCH ĐẬM ĐẶC PHA TIÊM KALI CLORID***Injectio Kalii chloridi concentrata***

Dung dịch đậm đặc pha tiêm kali clorid là dung dịch vô khuẩn chứa kali clorid 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 kali clorid, KCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của ion clorid và ion kali (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Pha loãng một thể tích chế phẩm với nước không có carbon dioxyl (TT) để được dung dịch có nồng độ kali clorid 10 %, nếu cần. Lấy 50 ml dung dịch trên, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) hoặc 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Pha loãng chế phẩm với nước BET để thu được dung dịch có nồng độ kali clorid 0,5 % và điều chỉnh pH của dung dịch bằng 7,0 nếu cần (dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố của dung dịch A là 3,0 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng thuốc thử lysat có độ nhạy không được ít hơn 0,0625 EU/ml và giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính toán từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong thử nghiệm.

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 0,15 g kali clorid, thêm 30 ml nước. Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ), dùng dung dịch kali cromat 5 % (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 7,46 mg KCl.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Bổ sung chất điện giải.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch tiêm 10 %.

VIÊN NÉN KALI CLORID***Tabellae Kalii chloridi***

Là viên nén bao giải phóng dược chất kéo dài có chứa kali clorid.

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

Hàm lượng kali clorid, KCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên chế phẩm (từ viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn) tương đương với khoảng 1 g kali clorid, thêm 20 ml nước, lắc siêu âm 20 min, lọc. Dịch lọc phải cho các phản ứng của ion clorid và ion kali (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 1 h, 2 h và 6 h.

Cách tiến hành: Hút chính xác 10,0 ml dung dịch môi trường hòa tan chế phẩm ở mỗi thời điểm (sau 1 h, sau 2 h và sau 6 h), thêm 25 ml nước, 5 ml dung dịch chứa 25 % (w/v) acid acetic băng và 0,1 ml dung dịch bão hòa kali sulfat. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,01 N (CE), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,01 N (CE) tương đương với 0,746 mg kali clorid.

Yêu cầu: Lượng kali clorid, KCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan sau 1 h không được lớn hơn 50 %; sau 2 h không được ít hơn 25 % và không được lớn hơn 75 %; sau 6 h không được ít hơn 75 %.

Định lượng

Dung dịch thử: Lấy 10 viên cho vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml nước, lắc trong 30 min, đun trên cách thủy 45 h. Để nguội, thêm nước đến định mức, trộn đều và để yên trong 24 h. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc thu được bằng nước để thu được dung dịch có chứa nồng độ kali thích hợp.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng một thể tích dung dịch kali mẫu 600 phần triệu K với nước để thu được dung dịch kali chuẩn có nồng độ thích hợp.

Tiến hành đo cường độ phát xạ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử bằng phương pháp quang phổ nguyên tử phát xạ và hấp thụ (Phụ lục 4.4) tại bước sóng 766,5 nm.

1 mg kali tương đương với 1,908 mg kali clorid.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Bổ sung chất điện giải.

Hàm lượng thường dùng

600 mg.

KALI IODID

Kalii iodidum

KI Pt.I: 166,0

Kali iodid phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % KI, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi, dễ chảy khi tiếp xúc với không khí ẩm.

Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong glycerin, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải cho phản ứng của ion kali và ion iodid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Giới hạn kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT) và 1 giọt dung dịch phenolphthalein (TT), dung dịch không được có màu.

Iodat

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và 0,2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT). Để yên trong tối 2 min, hỗn hợp không được có màu xanh lam.

Sulfat

Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Thiosulfat

Thêm 0,1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và 0,1 ml dung dịch iod 0,005 M vào 10 ml dung dịch S, màu xanh lam tạo thành.

Kim loại nặng

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

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

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 3 h).

Định lượng

Hòa tan 1,500 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 20,0 ml dung dịch trên, thêm 40 ml acid hydrochloric (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch kali iodat 0,05 M (CE) cho tới khi màu chuyển từ đỏ sang vàng. Thêm 5 ml cloroform (TT) và tiếp tục chuẩn độ, lắc mạnh đến khi lớp cloroform mất màu.

1 ml dung dịch kali iodat 0,05 M (CE) tương đương với 16,60 mg KI.

Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chất kháng giáp.

Chế phẩm

Dung dịch uống.

KALI PERMANGANAT*Kalii permanganas*KMnO₄

P.t.l: 158,0

Kali permanganat phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % KMnO₄.**Tính chất**

Tinh thể hình lăng trụ màu tím sẫm hoặc gần như đen, hoặc bột dạng hạt, màu tím sẫm hoặc đen nâu, thường có ánh kim, không mùi.

Đễ bị phân hủy và gây nổ khi tiếp xúc với một số chất hữu cơ và chất dễ bị oxy hóa. Tan trong nước lạnh, dễ tan trong nước sôi.

Cần thận trọng khi tiến hành thử nghiệm với kali permanganat vì khi tiếp xúc trực tiếp chất này với một số chất hữu cơ hoặc chất dễ bị oxy hóa khác nó có thể gây nổ ngay cả ở trạng thái lỏng hoặc rắn.

Định tính

A. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 1 ml ethanol 96 % (TT) và 0,3 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT). Dung dịch xuất hiện màu xanh. Đun dung dịch đến sôi, tủa nâu xám xuất hiện.

B. Lọc hỗn hợp thu được từ phép thử A. Dịch lọc cho phản ứng của ion kali (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong 25 ml nước, thêm 3 ml ethanol 96 % (TT) và đun sôi từ 2 min đến 3 min. Để nguội, thêm nước vừa đủ 30 ml và lọc.

Dung dịch S phải không màu (Phụ lục 9.3, Phương pháp 2).

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

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

Pha loãng 12 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Các chất không tan trong nước

Không được quá 1,0 %.

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml nước. Đun sôi, lọc qua phễu thủy tinh xóp đã cân bì trước (phễu có số độ xóp 16). Rửa cặn trên phễu bằng nước cho đến khi nước rửa không màu. Sấy cặn ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C cho đến khối lượng không đổi. Khối lượng cặn còn lại không được quá 5 mg.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 20,0 ml dung dịch này cho vào bình nón có nút mài, thêm

20 ml nước, 1 g kali iodid (TT) và 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Chuẩn độ iod giải phóng ra bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD), dùng 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị và được cho vào khi hỗn hợp định lượng nhạt màu.

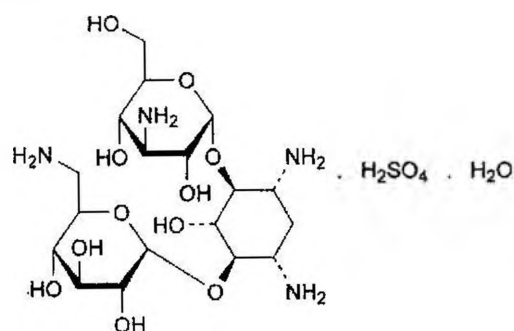
1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CD) tương đương với 3,16 mg KMnO₄.

Bảo quản

Trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chất sát trùng.

KANAMYCIN SULFAT*Kanamycini sulfas***Kanamycin monosulfat**C₁₈H₃₆N₄O₁₁·H₂SO₄·H₂O

P.t.l: 601

Kanamycin monosulfat là 6-O-(3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-O-(6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-deoxy-D-streptamin sulfat, thu được từ nuôi cấy một số chủng *Streptomyces kanamyceticus*. Hoạt lực không dưới 750 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất

Phương pháp sản xuất kanamycin monosulphat được thiết lập sao cho có thể loại bỏ hoặc giảm thiểu các chất gây hạ huyết áp. Phương pháp sản xuất này phải được thẩm định để chứng minh rằng chế phẩm khi được kiểm tra thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau:

Độc tính bất thường (Phụ lục 13.5)

Tiêm vào mỗi chuột nhất 0,5 ml dung dịch chứa 2 mg chế phẩm trong 1 ml.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Tan trong khoảng 8 phần nước. Thực tế không tan trong acetone và trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: Trộn 0,3 g carbomer (TT) với 240 ml nước,

đề yên và thỉnh thoảng lắc nhẹ nhàng trong 1 h. Tiếp tục chỉnh pH đến 7 bằng cách thêm từ từ *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, vừa thêm vừa lắc và thêm 30 g *silica gel H (TT)*. Tráng bản mỏng dày 0,75 mm.

Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.
Dung môi khai triển: Dung dịch kali dihydrophosphat 7 % (TT).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg kanamycin monosulfat chuẩn, 10 mg neomycin sulfat chuẩn và 10 mg streptomycin sulfat chuẩn trong nước 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 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí ấm và phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 %* và *dung dịch acid sulphuric 46 %*. Sấy bản mỏng ở 150 °C trong 5 đến 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước so 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.

B. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml nước. Thêm 10 ml *dung dịch acid picric 1 % (TT)*, dùng đũa thủy tinh cọ thành ống nghiệm để tạo tủa nếu cần, để yên. Các tinh thể thu được sau khi rửa với 20 ml nước và sấy ở 100 °C, có nhiệt độ nóng chảy khoảng 235 °C (Phụ lục 6.7), kèm theo sự phân hủy.

C. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 2 ml nước. Thêm 1 ml *dung dịch ninhydrin 1 % (TT)* và đun nóng trên cách thủy trong vài phút. Dung dịch xuất hiện màu tím.

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

pH

Từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

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

Góc quay cực riêng

Từ +112° đến +123°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

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

Kanamycin B

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

Bản mỏng: Chuẩn bị bản mỏng như chỉ dẫn trong phép thử định tính A.

Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.

Dung môi khai triển: Dung dịch kali dihydrophosphat 7 %.

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

Dung dịch đối chiếu: Hoà tan 4 mg kanamycin B sulfat chuẩn trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí ấm và phun lên bản mỏng thuốc thử ninhydrin - thiếc clorid (TT). Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 15 min. Vết tương ứng với vết của kanamycin B trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 g; 60 °C; áp suất không quá 670 Pa; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Sulfat

Từ 15,0 % đến 17,0 % sulfat (SO₄), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml nước và chỉnh pH của dung dịch đến 11 bằng amoniac (TT). Thêm 10,0 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CD)* và khoảng 0,5 mg *đỏ tia phtalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,1 M (CD)*, khi dung dịch bắt đầu chuyển màu thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* và tiếp tục chuẩn độ cho đến khi hết màu xanh tím.

1 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CD)* tương đương với 9,606 mg sulfat (SO₄).

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm được dùng để pha các dạng thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp hữu hiệu để loại bỏ chất gây sốt thì phải đáp ứng yêu cầu Phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 1 ml dung dịch chế phẩm nồng độ 10 mg/ml trong nước để pha thuốc tiêm cho mỗi kg thể trọng thỏ.

Định lượng

Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản

Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng được tiệt trùng, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM KANAMYCIN

Injectio Kanamycini

Thuốc tiêm kanamycin là dung dịch vô khuẩn của kanamycin sulfat trong nước, chế phẩm có thể chứa chất đệm hoặc chất bảo quản thích hợp.

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 kanamycin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng nhạt.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cloroform - amoniac - methanol (2 : 1 : 1).

Dung dịch thử: Hòa loãng một thể tích dung dịch chế phẩm với nước để được dung dịch có nồng độ kanamycin sulfat khoảng 20 mg trong 1 ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch kanamycin sulfat chuẩn nồng độ 20 mg trong 1 ml.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch ninhydrin 0,2 % trong butanol bão hòa nước, sau đó sấy bản mỏng ở 100 °C trong 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải có màu tím nâu và có cùng giá trị R_f .

B. Dung dịch chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Kanamycin B

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

Bản mỏng: Silica gel G, hoạt hóa bản mỏng ở 110 °C trong 1 h và để nguội.

Dung môi khai triển: Dung dịch kali dihydrophosphat 7,5 %.

Dung dịch thử: Hòa loãng một thể tích dung dịch chế phẩm với nước để được dung dịch có nồng độ kanamycin sulfat 30 mg trong 1 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 9 mg kanamycin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

Cách tiến hành:

Đề bình sắc ký bão hòa dung môi trong 18 h. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí sau đó phun dung dịch ninhydrin 1 % trong butanol. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 0,67 EU trong 1 mg kanamycin.

Định lượng

Tiến hành theo phương pháp Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản

Trong bao bì đậy kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Hàm lượng thường dùng

250 mg kanamycin trong 1 ml.

1000 mg kanamycin trong 3 ml.

KAOLIN NẶNG

Kaolinum ponderosum

Kaolin nặng là nhôm silicat thiên nhiên ngâm nước đã được loại tạp chất, có thành phần thay đổi.

Tính chất

Bột mịn trắng hoặc trắng ngà, sờ có cảm giác trơn. Thực tế không tan trong nước và các dung môi hữu cơ.

Định tính

A. Thêm 1 g kali nitrat (TT) và 3 g natri carbonat (TT) vào 0,5 g chế phẩm trong chén kim loại và đun nóng cho đến khi hỗn hợp chảy. Để nguội, thêm vào hỗn hợp 20 ml nước sôi, trộn đều và lọc. Rửa cặn với 50 ml nước. Thêm vào cặn 1 ml acid hydrochloric (TT) và 5 ml nước. Lọc, thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và lọc. Thêm vào dịch lọc 3 ml dung dịch amoni clorid (TT), tủa keo trắng xuất hiện.

B. Thêm 2,0 g chế phẩm được chia thành 20 phần vào 100 ml dung dịch natri lauryl sulfat 1 % trong một ống đong chia vạch 100 ml có đường kính 30 mm. Sắp xếp thứ tự thêm vào sao cho khoảng cách giữa các lần thêm vào của mỗi phần cách nhau 2 min. Để yên 2 h. Thể tích quansát được của phần cặn lắng xuống không được lớn hơn 5 ml.

C. Lấy 0,25 g chế phẩm thử phản ứng của silicat (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) vào 1,0 g chế phẩm, lắc trong 2 min và lọc. Thêm vào 10 ml dịch lọc 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Dung dịch phải không màu và phải chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ).

Tạp chất hữu cơ

Nung đến đỏ 0,3 g chế phẩm trong chén nung. Cặn chỉ được phép hơi có màu so với chế phẩm ban đầu.

Khả năng hấp phụ

Thêm 10,0 ml dung dịch xanh methylen 0,37 % vào 1,0 g chế phẩm trong ống nghiệm có nút mài và lắc trong 2 min. Để lắng. Ly tâm và pha loãng dung dịch này theo tỷ lệ 1 thành 100 bằng nước. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn màu của dung dịch xanh methylen 0,003 %.

Khả năng trương nở

Nghiền 2 g chế phẩm với 2 ml nước. Hỗn hợp thu được không được chảy.

Các chất tan trong acid vô cơ

Không được quá 1,0 %.

Thêm 7,5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 27,5 ml nước vào 5,0 g chế phẩm, đun sôi trong 5 min. Lọc, rửa cặn trên phễu lọc bằng nước. Pha loãng bằng nước toàn bộ dịch lọc và nước rửa thành 50,0 ml (giữ một phần dung dịch này dùng để thử kim loại nặng). Thêm 1,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) vào 10,0 ml dung dịch trên. Bốc hơi trên cách thủy đến khô và nung. Khối lượng của cặn không được quá 10 mg.

Clorid

Không được quá 0,025 % (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Thêm một hỗn hợp gồm 6 ml acid acetic (TT) và 34 ml nước vào 4 g chế phẩm. Lắc trong 1 min và lọc.

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 1,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Calci

Không được quá 0,025 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Thêm 5 ml nước, 10 ml acid hydrochloric (TT) và 25 ml methyl isobutyl ceton (TT) vào 5 ml dung dịch được chuẩn bị để thử các chất tan trong acid vô cơ. Lắc trong 2 min. Để yên cho tách lớp. Bốc hơi lớp nước đến khô trên cách thủy. Hòa tan cặn trong 1 ml acid acetic (TT) và pha loãng thành 25 ml bằng nước, lọc. Lấy 12 ml dịch lọc tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Khi kaolin nặng được dự định dùng sản xuất các thuốc để dùng trong thì phải đáp ứng yêu cầu phép thử kim loại nặng dưới đây:

Kim loại nặng

Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Thêm 10 ml nước, 20 ml acid hydrochloric (TT) và 25 ml methyl isobutyl ceton (TT) vào 10 ml dung dịch được chuẩn

bị để thử các chất tan trong acid vô cơ. Lắc trong 2 min. Để yên cho tách lớp. Bốc hơi lớp nước đến khô trên cách thủy. Hòa tan cặn trong 1 ml acid acetic (TT) và pha loãng thành 25 ml bằng nước, lọc. Lấy 12 ml dịch lọc tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU trong 1 g chế phẩm và tổng số nấm không được quá 10^2 CFU trong 1 g chế phẩm.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Nhãn

Phải ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp cho mục đích sản xuất các thuốc dùng trong.

Chế phẩm

Thuốc đắp.

KAOLIN NHẸ***Kaolinum leve***

Kaolin nhẹ là nhôm silicat thiên nhiên ngâm nước đã được loại hầu hết các tạp chất bằng cách gạn lọc và sấy khô. Có chứa tác nhân phân tán thích hợp.

Tính chất

Bột trắng nhẹ, không có các hạt cát sạn, không mùi hoặc gần như không mùi, sờ có cảm giác trơn. Thực tế không tan trong nước và các acid vô cơ.

Định tính

A. Thêm 1 g kali nitrat (TT) và 3 g natri carbonat (TT) vào 0,5 g chế phẩm trong chén kim loại và đun nóng cho đến khi hỗn hợp chảy. Để nguội, thêm vào hỗn hợp 20 ml nước sôi, trộn đều và lọc. Rửa cặn với 50 ml nước. Thêm vào cặn 1 ml acid hydrochloric (TT) và 5 ml nước, lắc kỹ. Lọc, thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và lọc. Thêm vào dịch lọc 3 ml dung dịch amoni clorid (TT), tủa keo trắng xuất hiện.

B. 0,25 g chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của silicat (Phụ lục 8.1).

C. Nghiền 2 g chế phẩm với 2 ml nước. Hỗn hợp thu được sẽ chảy.

Tiểu phân thô

Chuyển 5 g chế phẩm vào ống đong có nút mài kích thước (16 cm × 35 mm), thêm 60 ml dung dịch natri pyrophosphat 1 %, lắc kỹ và để yên 5 min. Dùng pipet hút 50 ml ở vị trí dưới bề mặt chất lỏng khoảng 5 cm. Thêm 50 ml nước vào phần chất lỏng còn lại, lắc và để yên 5 min, tiến hành hút 50 ml chất lỏng giống như trên. Nhắc lại thao tác này

trong cùng điều kiện như trên đến khi hút được tổng số hỗn dịch là 400 ml. Chuyển phần còn lại trong ống đong vào cốc và bốc hơi đến khô trên cách thủy. Cẩn thu được sau khi sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C không được quá 25 mg.

Tiêu phân mịn

Phân tán 5 g chế phẩm trong 250 ml nước bằng cách lắc mạnh trong 2 min trong bình nón có nút mài, rót ngay vào ống đong thủy tinh có đường kính 5 cm, đồng thời chuyển 20 ml hỗn dịch trên bằng pipet vào cốc thủy tinh và bốc hơi đến khô, sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C. Phần còn lại trong ống đong để yên trong 4 h ở 20 °C. Hút 20 ml hỗn dịch bằng pipet ở vị trí dưới bề mặt chất lỏng đúng 5 cm và không được làm đục, chuyển vào cốc thủy tinh và bốc hơi đến khô, sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C. Khối lượng cần của lần hút sau không được nhỏ hơn 70 % khối lượng cần của lần hút trước.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 0,50 g chế phẩm, thêm 25 ml nước và tiến hành thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Đun nóng trên cách thủy 6,0 g chế phẩm trong 15 min dưới ống sinh hàn ngược với hỗn hợp gồm 70 ml nước và 10 ml acid hydrochloric (TT), lọc. Thêm 0,5 ml acid nitric (TT) vào 40 ml dịch lọc và bốc hơi đến khi được khối cần nhão, sau đó thêm 20 ml nước, 2 g amoni clorid (TT), 2 g amoni thiocyanat (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml hỗn hợp đồng thể tích alcol isoamyl và ether (TT). Thêm vào lớp nước 2 g acid citric (TT) và nước vừa đủ 60 ml. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Clorid

Không được quá 330 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 80 ml nước và 20 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) dưới ống sinh hàn ngược trong 5 min, để nguội và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

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

Mất khối lượng do nung

Không được quá 15,0 %.
Nung 1,0 g chế phẩm ở 600 °C đến khối lượng không đổi.

Chất hòa tan

Đun sôi 2 g chế phẩm trong 100 ml dung dịch acid hydrochloric 0,2 M (TT) dưới ống sinh hàn ngược trong 5 min, để nguội và lọc. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô. Cẩn thu được, sau khi nung ở 600 °C trong 30 min, không được quá 10 mg.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống tiêu chảy.

Chế phẩm

Hỗn hợp kaolin.

Ghi chú: Khi kaolin hoặc kaolin nhẹ được kê đơn hoặc yêu cầu thì cấp phát kaolin nhẹ, trừ khi biết chắc chắn kaolin nhẹ thiên nhiên được yêu cầu.

KAOLIN NHẸ THIÊN NHIÊN

Kaolinum leve naturale

Kaolin nhẹ thiên nhiên là nhôm silicat thiên nhiên ngâm nước đã được loại hầu hết các tạp chất bằng cách gạn lọc và sấy khô. Không chứa các tác nhân phân tán.

Tính chất

Bột trắng nhẹ, không có các hạt cát sạn, không mùi hoặc gần như không mùi, sờ có cảm giác trơn. Thực tế không tan trong nước và các acid vô cơ.

Định tính

A. Thêm 1 g kali nitrat (TT) và 3 g natri carbonat (TT) vào 0,5 g chế phẩm trong chén kim loại và đun nóng cho đến khi hỗn hợp chảy. Để nguội, thêm vào hỗn hợp 20 ml nước sôi, trộn đều và lọc. Rửa cần với 50 ml nước. Thêm vào cần 1 ml acid hydrochloric (TT) và 5 ml nước, lắc kỹ. Lọc, thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và lọc. Thêm vào dịch lọc 3 ml dung dịch amoni clorid (TT), tủa keo trắng xuất hiện.

B. 0,25 g chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của silicat (Phụ lục 8.1).

C. Nghiền 2 g chế phẩm với 2 ml nước. Hỗn hợp thu được không được chảy.

Tiêu phân thô

Chuyên 5 g chế phẩm vào ống đong có nút mài kích thước (16 cm × 35 mm), thêm 60 ml dung dịch natri pyrophosphat 1 %, lắc kỹ và để yên 5 min. Dùng pipet hút 50 ml ở vị trí dưới bề mặt chất lỏng khoảng 5 cm. Thêm 50 ml nước vào phần chất lỏng còn lại, lắc và để yên 5 min, tiến hành hút 50 ml chất lỏng giống như trên. Nhắc lại thao tác này trong cùng điều kiện như trên đến khi hút được tổng số hỗn dịch là 400 ml. Chuyển phần còn lại trong ống đong vào cốc và bốc hơi đến khô trên cách thủy. Cẩn thu được sau khi sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C không được quá 25 mg.

Tiêu phân mịn

Phân tán 5 g chế phẩm trong 250 ml nước có chứa 50 mg natri pyrophosphat (TT) bằng cách lắc mạnh trong 2 min trong bình nón có nút mài, rót ngay vào ống đong thủy tinh có đường kính 5 cm, đồng thời chuyển 20 ml hỗn dịch trên

bằng pipet vào cốc thủy tinh và bốc hơi đến khô, sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C. Phần còn lại trong ống đong để yên trong 4 h ở 20 °C. Hút 20 ml hỗn dịch bằng pipet ở vị trí dưới bề mặt chất lỏng đúng 5 cm và không được làm đục, chuyển vào cốc thủy tinh và bốc hơi đến khô, sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C. Khối lượng cần của lần hút sau không được nhỏ hơn 70 % khối lượng cần của lần hút trước.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 0,50 g chế phẩm, thêm 25 ml nước và tiến hành thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Đun nóng trên cách thủy 6,0 g chế phẩm trong 15 min dưới ống sinh hàn ngược với hỗn hợp gồm 70 ml nước và 10 ml acid hydrochloric (TT), lọc. Thêm 0,5 ml acid nitric (TT) vào 40 ml dịch lọc và bốc hơi đến khi được khối cần nhão, sau đó thêm 20 ml nước, 2 g amoni clorid (TT), 2 g amoni thiocyanat (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml hỗn hợp đồng thể tích alcol isoamyl và ether (TT). Thêm vào lớp nước 2 g acid citric (TT) và nước vừa đủ 60 ml. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Clorid

Không được quá 330 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 80 ml nước và 20 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) dưới ống sinh hàn ngược trong 5 min, để nguội và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

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

Mất khối lượng do nung

Không được quá 15,0 %.
Nung 1,0 g chế phẩm ở 600 °C đến khối lượng không đổi.

Chất hòa tan

Đun sôi 2 g chế phẩm trong 100 ml dung dịch acid hydrochloric 0,2 M (TT) dưới ống sinh hàn ngược trong 5 min, để nguội và lọc. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô. Cân thu được, sau khi nung ở 600 °C trong 30 min, không được quá 10 mg.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

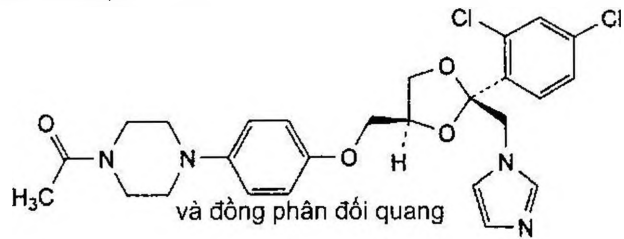
Chống tiêu chảy.

Chế phẩm

Hỗn hợp kaolin.

KETOCONAZOL

Ketoconazolium



C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄

P.t.l: 531,4

Ketoconazol là 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Điểm chảy từ 148 °C đến 152 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoni acetat - dioxan - methanol (20 : 40 : 40).

Dung dịch amoni acetat: Hòa tan 150 g amoni acetat (TT) trong nước, thêm 3 ml acid acetic băng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong dung môi khai triển và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg ketoconazol chuẩn trong dung môi khai triển và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30 mg ketoconazol chuẩn và 30 mg econazol nitrat chuẩn trong dung môi khai triển và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí ấm trong 15 min, sau đó đặt vào bình bão hòa hơi iod đến khi hiện vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

D. Lấy khoảng 30 mg chế phẩm vào chén nung sứ, thêm 0,3 g natri carbonat khan (TT). Đốt trên ngọn lửa trong

10 min. Để nguội, hòa tan cân bằng 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và lọc. Thêm 1 ml nước vào 1 ml dịch lọc. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm hơn màu mẫu VN₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT) - Dung dịch tetrabutyl amoni hydrosulfat 0,34 % (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril (TT) - Dung dịch tetrabutyl amoni hydrosulfat 0,34 % (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol (TT) pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg ketoconazol chuẩn và 2,5 mg loperamid hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Mẫu trắng: Methanol (TT).

Cách tiến hành:

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

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

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

Thời gian lưu của ketoconazol khoảng 6 min; loperamid khoảng 8 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 ketoconazol với pic của loperamid ít nhất là 15; nếu cần thì điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động hoặc điều chỉnh thời gian trong chương trình dung môi.

Giới hạn:

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]]1,2,3,4-tetrahydropyrazin.

Tạp chất B: 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl] methoxy]-3-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]phenoxy]phenyl]piperazin.

Tạp chất C: 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4RS)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin.

Tạp chất D: 1-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl] methoxy]phenyl]piperazin.

Tạp chất E: [(2RS,4SR)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonat.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 70 ml hỗn hợp acid acetic khan - methyl ethyl keton (1 : 7). 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 26,57 mg C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Viên nén, kem bôi ngoài da.

KEM KETOCONAZOL

Cremoris Ketoconazoli

Là thuốc kem có chứa ketoconazol.

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

Hàm lượng ketoconazol, C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem màu trắng ngà, đồng nhất.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic (42 : 40 : 15 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng kem tương ứng với khoảng 50 mg ketoconazol trong 50 ml cloroform (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ketoconazol chuẩn 0,1 % trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 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 về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni acetat 1 % (90 : 10). Thay đổi tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg ketoconazol chuẩn, hòa tan trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch này pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg ketoconazol, thêm 40 ml methanol (TT), đặt trên cách thủy khuấy cho tan, để lạnh trong nước đá ít nhất 30 min. Gạn và lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng methanol (TT). Tiếp tục chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần với 20 ml methanol (TT). Rửa cốc và giấy lọc bằng methanol (TT). Tập trung dịch lọc và dịch rửa, thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml. Lấy 5,0 ml dịch lọc thu được pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20µl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng (%) ketoconazol, C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, so với lượng ghi trên nhãn dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄ trong ketoconazol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

2 %.

VIÊN NÉN KETOCONAZOL

Tabellae Ketoconazoli

Là viên nén có chứa ketoconazol.

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 ketoconazol, C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic (42 : 40 : 15 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ketoconazol với 50 ml cloroform (TT) và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ketoconazol chuẩn 0,1 % trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 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 về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 270 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn ketoconazol có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng ketoconazol, C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của ketoconazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) ketoconazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Methanol - dung dịch đệm amoni acetat 1,0 % (90 : 10). Thay đổi tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30 mg ketoconazol chuẩn trong 40 ml methanol (TT), lắc cho tan, thêm methanol (TT) và

KEM KETOCONAZOL VÀ NEOMYCIN

đủ 50,0 ml. Lấy 5,0 ml dung dịch này pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg ketoconazol cho vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm trong 10 min, thêm methanol (TT) tới định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm) (Lichrosob RP18 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

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

Tính hàm lượng ketoconazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ trong ketoconazol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

KEM KETOCONAZOL VÀ NEOMYCIN

Cremoris Ketoconazoli et Neomycini

Là kem bôi da có chứa ketoconazol và neomycin sulfat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ketoconazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, từ 90,0% đến 110,0%, so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng neomycin từ 90,0% đến 120,0% so với hoạt lực ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem màu trắng đục, đồng nhất.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic băng (42 : 40 : 15 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với 50 mg ketoconazol vào bình gạn bằng 50 ml cloroform (TT) và lắc kỹ. Thêm 5 ml nước, lắc kỹ và để phân lớp hoàn toàn. Lấy lớp cloroform và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ketoconazol chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong cloroform (TT).

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

B. Trong phần Định lượng ketoconazol, 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.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methanol - amoniac - cloroform (60 : 40 : 20).

Dung dịch thử: Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với 7000 IU neomycin vào bình gạn bằng 10 ml cloroform (TT) và thêm 5 ml nước, lắc kỹ và để phân lớp hoàn toàn. Lấy lớp nước và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch neomycin sulfat chuẩn 0,2%.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và phát hiện vết bằng cách đặt bản mỏng trong bình kín đã bão hòa hơi iod đến khi xuất hiện vết hoặc phun dung dịch ninhydrin 1% trong n-butanol và sấy ở 105 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

Định lượng

Định lượng ketoconazol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni acetat 1% (9 : 1).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ketoconazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 30 μg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg ketoconazol vào cốc có mô. Thêm khoảng 30 ml pha động, làm nóng trong cách thủy ở 60 °C và siêu âm khoảng 3 min. Lặp lại quá trình hòa tan trên thêm 2 lần nữa. Để nguội và chuyển hỗn hợp vào bình định mức dung tích 50,0 ml, tráng rửa cốc bằng pha động và gộp dịch rửa vào bình định mức trên, thêm pha động đến định mức, trộn đều. Làm lạnh trong nước đá trong khoảng 15 min, lọc và bỏ dịch lọc đầu, để dịch lọc về nhiệt độ phòng. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc và thêm pha động vừa đủ 50,0 ml, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

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

Tính hàm lượng ketoconazol, C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào điện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄ trong ketoconazol chuẩn.

Định lượng neomycin sulfat

Dung dịch thử: Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với 16 000 IU neomycin vào bình gạn bằng 50 ml *cloroform* (TT), lắc kỹ và chiết 4 lần, mỗi lần với 20 ml dung dịch đệm số 2. Gộp các dịch chiết, thổi khí nitơ để loại *cloroform* hòa tan và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm dung dịch đệm số 2 đến định mức. Lọc qua giấy lọc và bỏ dịch lọc đầu. Tiếp tục pha loãng dịch lọc bằng dung dịch đệm số 2 để thu được dung dịch thử có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch chuẩn.

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

Bảo quản

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

Loại thuốc

Chống nấm.

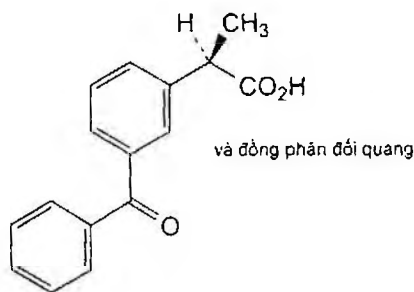
Hàm lượng thường dùng

ketoconazol 2,0 %.

Neomycin sulfat 3500 IU/g (0,5 %).

KETOPROFEN

etoprofenum



H₁₄O₃

P.t.l: 254,3

Ketoprofen là acid (2*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % C₁₆H₁₄O₃, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acetone, ethanol 96 % và 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 ketoprofen chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phổ thu được phải cho một cực đại hấp thụ ở 255 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ: Từ 615 đến 680.

C. Điểm chảy: Từ 94 °C đến 97 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - methylen clorid - acetone* (1 : 49 : 50).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indometacin chuẩn trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được với 1 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *acetone* (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 màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 mới pha - acetonitril - nước* (2 : 43 : 55).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ketoprofen trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của ketoprofen trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được với 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) có diện tích bề mặt riêng là 350 m²/g và kích thước lỗ xốp là 10 nm.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 233 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với ketoprofen (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,69; tạp chất B khoảng 0,73; tạp chất D khoảng 1,35; tạp chất A khoảng 1,5; tạp chất F khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của ketoprofen với pic của tạp chất A ít nhất là 7,0.

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 (2) (0,2 %).

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

Tạp chất B, D, E, F: 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) (0,2 %).

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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A và C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

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: 1-(3-benzoylphenyl)ethanon.

Tạp chất B: Acid (3-benzoylphenyl)acetic.

Tạp chất C: Acid 3-[(1RS)-1-carboxyethyl]benzoic.

Tạp chất D: Acid (2RS)-2-[3-(4-methylbenzoyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất E: (2RS)-2-(3-benzoylphenyl)propanamid.

Tạp chất F: (2RS)-2-(3-benzoylphenyl)propanenitril.

Tạp chất G: Acid 3-[(1RS)-1-cyanoethyl]benzoic.

Tạp chất H: Acid 3-(cyanomethyl)benzoic.

Tạp chất I: (3-benzoylphenyl)ethanenitril.

Tạp chất J: Acid (2RS)-2-[3-(2,4-dimethylbenzoyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất K: Hỗn hợp của acid (2RS)-2-[3-(2,3,4-trimethylbenzoyl)phenyl]propanoic và acid (2RS)-2-[3-(3,4,5-trimethylbenzoyl)phenyl]propanoic.

Tạp chất L: Acid (2RS)-2-[3-(2,4,5-trimethylbenzoyl)phenyl]propanoic.

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 2,0 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; áp suất không quá 0,67 kPa).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 25 ml ethanol 96 % (TT), thêm 25 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 25,43 mg C₁₆H₁₄O₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống viêm, giảm đau ức chế cyclo-oxygenase.

Chế phẩm

Nang, gel.

NANG KETOPROFEN

Capsulae Ketoprofeni

Là nang cứng chứa ketoprofen.

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 ketoprofen, C₁₆H₁₄O₃, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,5 g ketoprofen với 50 ml *cloroform* (TT) trong 5 min, lọc và bốc hơi đến khô bằng thiết bị cất quay và tạo tinh thể bằng cách cọ liên tục lên thành bình bằng đũa thủy tinh. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ketoprofen.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Hòa tan 1,46 g kali dihydrophosphat (TT) và 20,06 g dinatri hydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh tới pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT) nếu cần.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ ketoprofen khoảng 0,001 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng cực đại 260 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng ketoprofen, $C_{16}H_{14}O_3$, được hòa tan từ nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 662 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại hấp thụ 260 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng ketoprofen, $C_{16}H_{14}O_3$, 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). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi sử dụng.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (40 : 60).

Pha động: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 mới pha - acetonitril - nước (2 : 43 : 55)

Dung dịch thử : Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 100 mg ketoprofen với 100,0 ml dung môi pha mẫu. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử với dung môi pha mẫu thành 50,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 233 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch đối chiếu và dung dịch thử với thời gian chạy sắc ký gấp 7 lần thời gian lưu của ketoprofen. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính thu được từ

dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg ketoprofen vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml *methanol* 75 % (TT), lắc khoảng 10 min và thêm *methanol* 75 % đến định mức. Để yên, lấy chính xác 5,0 ml chất lỏng ở trên và pha loãng thành 100 ml bằng *methanol* 75 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 258 nm, dùng *methanol* 75 % làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng ketoprofen, $C_{16}H_{14}O_3$, trong nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 662 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 258 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm, giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

40 mg, 50 mg.

KẼM OXYD

Zinci oxydum

ZnO

Pt.I: 81,4

Kẽm oxyd phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % ZnO, tính theo chế phẩm đã nung khô.

Tính chất

Bột vô định hình xốp, màu trắng hoặc trắng hơi ngà vàng. Để ra ngoài không khí dễ hút ẩm và khí carbon dioxyd.

Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong các acid vô cơ loãng; tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm và dung dịch amoniac loãng.

Định tính

A. Đốt một ít chế phẩm, sẽ chuyển sang màu vàng. Để nguội, màu vàng mất.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 1,5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT) và pha loãng thành 5 ml bằng *nước*. Dung dịch cho phản ứng đặc trưng của kẽm (Phụ lục 8.1).

Giới hạn kiềm

Lắc 1,0 g chế phẩm với 10 ml *nước* sôi, thêm 2 giọt *dung dịch phenolphthalein* (TT) và lọc. Nếu dịch lọc có màu hồng thì màu phải mất khi thêm không quá 0,3 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N* (CĐ).

Carbonat và chất không tan trong acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 15 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT). Chế phẩm phải tan và không sùi bọt. Dung

dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Arsen

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 0,2 g chế phẩm thử theo phương pháp A.

Cadmi

Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 14 ml hỗn hợp đồng thể tích của nước và acid nitric không có chì và cadmi (TT). Đun sôi trong 1 min, làm nguội và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch cadmi mẫu 1000 phần triệu Cd (TT) và pha loãng với dung dịch acid nitric không có chì và cadmi 3,5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen hoặc không khí - propan.

Sắt

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 1 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng với nước thành 10 ml để tiến hành thử. Dùng 0,5 ml acid mercaptoacetic (TT) trong phép thử này.

Chì

Không được quá 50 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 24 ml hỗn hợp đồng thể tích của nước và acid nitric không có chì và cadmi (TT). Đun sôi trong 1 min, làm nguội và pha loãng thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng dung dịch chì mẫu 1000 phần triệu Pb (TT) và pha loãng với dung dịch acid nitric không có chì và cadmi 3,5 % (tt/tt).

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

Mất khối lượng do nung

Không được quá 1,0 %.
(1,00 g; 500 °C tới khối lượng không đổi).

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong dung dịch acid acetic loãng (TT). Tiến hành chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,1 M (CE) theo phương pháp định lượng kẽm bằng chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch Trilon B 0,1 M (CE) tương đương với 8,14 mg ZnO.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc làm se.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

THUỐC MỠ KẼM OXYD

Unguentum Zinci oxydi

Là thuốc mỡ dùng ngoài da chứa kẽm oxyd.

Kẽm oxyd phải được tán thật mịn qua rây số 125 trước khi điều chế.

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

Hàm lượng kẽm oxyd, ZnO, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Thuốc mỡ màu trắng.

Định tính

Lấy một lượng thuốc mỡ tương ứng với khoảng 50 mg kẽm oxyd cho vào chén nung, đun nhẹ cho chảy rồi tiếp tục đốt nóng từ từ, tăng dần nhiệt độ cho đến khi toàn bộ chế phẩm cháy thành than. Tiếp tục đốt mạnh, sẽ có màu vàng xuất hiện, khi để nguội thì trở thành màu trắng, cho thêm 10 ml nước và 5 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) vào chén, lắc kỹ và lọc. Thêm 2 đến 3 giọt dung dịch kali ferocyanid 10 % (TT) vào dịch lọc, sẽ xuất hiện tủa trắng.

Calci, magnesi và các chất vô cơ lạ

Chuyển 2 g thuốc mỡ vào chén nung, đun nhẹ cho chảy rồi đốt nóng từ từ, tăng dần nhiệt độ cho đến khi toàn khối thuốc cháy thành than. Tiếp tục nung cho đến khi chén có màu vàng đồng đều. Thêm 6 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) vào chén. Đun hỗn hợp trên cách thủy 10 min đến 15 min, dung dịch phải không màu, trong. Lọc dung dịch thu được. Pha loãng dịch lọc đến 10 ml với nước và thêm dung dịch amoniac 10 % (TT) đến khi có tủa tạo thành rồi lại tan. Thêm tiếp 2 ml dung dịch amoni oxalat 3,5 % (TT) và 2 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 12 % (TT), dung dịch thu được phải không thay đổi hoặc chỉ hơi đục nhẹ trong vòng 5 min.

Định lượng

Cân chính xác một lượng thuốc mỡ tương ứng với khoảng 75 mg kẽm oxyd, cho vào chén nung, đun nhẹ đến chảy lỏng rồi đốt nóng từ từ, tăng dần nhiệt độ đến khi toàn khối cháy thành than. Tiếp tục nung đến khi thu được chén có màu vàng đồng đều, để nguội. Hòa chén trong 10 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), đun nóng nếu cần để hòa tan hết chén vào dung dịch. Chuyển dung dịch vào một bình nón. Rửa chén nung với từng lượng nhỏ nước và gộp nước

rửa vào bình nón trên đến khi thu được khoảng 50 ml dung dịch trong bình. Điều chỉnh pH của dung dịch từ 6 đến 7 bằng cách thêm từng giọt dung dịch amoniac 10 % (TT). Thêm 10 ml đệm amoniac pH 10,0 và 1 ml dung dịch đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ).

1 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ) tương ứng với 4,069 mg ZnO.

Bảo quản

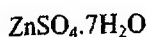
Trong đồ đựng kín, để chỗ mát.

Hàm lượng thường dùng

1%.

KẼM SULFAT

Zinci sulfas



P.t.l: 287,5

Kẽm sulfat phải chứa từ 99,0 % đến 104,0 % $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể trong suốt không màu, không mùi, dễ lên hoa khi để ngoài không khí khô.

Rất tan trong nước, dễ tan trong glycerin, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT), thêm nước vừa đủ 50 ml.

Dung dịch S phải cho phản ứng định tính của kẽm và sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

pH

pH của dung dịch S phải từ 4,4 đến 5,6 (Phụ lục 6.2).

Clorid

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 3,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử. Dùng 0,5 ml dung dịch acid mercaptoacetic (TT) trong phép thử này.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5 ml acid acetic loãng (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) theo phương pháp định lượng kẽm bằng chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 28,75 mg $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín không bằng kim loại, để chỗ mát.

Loại thuốc

Thuốc làm se, sát khuẩn.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT KẼM SULFAT

Collyrium Zinci sulfatis

Là dung dịch vô khuẩn của kẽm sulfat trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng kẽm sulfat, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của các ion kẽm và sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích thuốc nhỏ mắt chứa 25 mg kẽm sulfat, thêm 50 ml nước và 10 ml đệm amoniac pH 10,0 (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ), dùng hỗn hợp đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ) tương đương với 2,875 mg $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Bảo quản

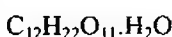
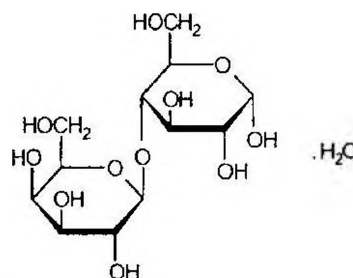
Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

0,5 %.

LACTOSE

Lactosum



P.t.l: 360,3