

môi trường hòa tan để được dung dịch chuẩn có nồng độ biotin tương đương nồng độ của dung dịch thử.

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

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu và dung dịch chuẩn: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm chính xác một lượng thể tích dung môi pha mẫu để thu được dung dịch thử có nồng độ 0,05 mg/ml. Để viên rã hoàn toàn, lắc trong bể cách thủy ở 65 °C trong 20 min, sau đó tiếp tục lắc siêu âm 5 min và lắc cơ học trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, lắc đều. Lọc. Tiếp tục thực hiện như trên với 9 viên nữa.

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,0 g *natri perchlorat* (TT) trong 500 ml nước, thêm 1 ml *acid phosphoric* (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (85 : 915).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 4).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng biotin chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ biotin khoảng 0,05 mg/ml (lắc siêu âm để hoà tan nếu cần).

Dung dịch thử: Cân không ít hơn 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 5 mg biotin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc trong bể cách thủy ở 65 °C trong 20 min, sau đó tiếp tục lắc siêu âm 5 min và lắc cơ học trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm dung môi pha mẫu đến vừa đủ, lắc đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thẻ tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic biotin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic biotin không được lớn hơn 1,5.

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

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

Bảo quản

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

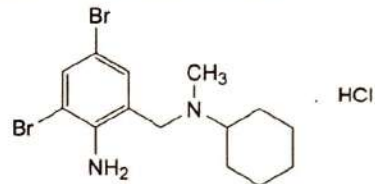
Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

BROMHEXIN HYDROCLORID



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$

P.t.l: 412,6

Bromhexin hydroclorid là 2,4-dibromo-6-[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl]anilin hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

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 bromhexin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ đo được ở trạng thái rắn mà khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol* (TT) bốc hơi tới gần, rồi tiến hành ghi lại phổ của cần mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Amoniac - 2-propanol - acetone (1 : 29 : 70).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg bromhexin hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,6 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch đệm (40 : 60).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,26 g amoni format (TT) trong 950 ml nước dùng cho sắc ký và điều chỉnh đến pH 4,4 bằng acid formic khan (TT), thêm nước dùng cho sắc ký vừa đủ 1000,0 ml.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - nước dùng cho sắc ký (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg bromhexin hydroclorid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất C và D) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg bromhexin hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm \times 2,1 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped solid core octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (2,6 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 3,0 μ l.

Cách tiến hành:

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

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo bromhexin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất C và D.

Thời gian lưu tương đối so với bromhexin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất D khoảng 0,3.

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 tạp chất D ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của bromhexin trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 1,6.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 0,15 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,2 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C: 2-[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl]anilin.

Tạp chất D: 4-bromo-2-[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl]anilin.

Tạp chất E: (3RS)-6,8-dibromo-3-cyclohexyl-3-methyl-1,2,3,4-terahydroquinazolin-3-ium.

Mất khối lượng do làm khô

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

Tro sulfat

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

Định lượng

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

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

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ trong bromhexin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

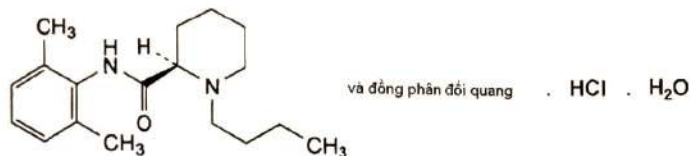
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Long đờm.

Chế phẩm

Viên nén.

BUPIVACAIN HYDROCLORIDC₁₈H₂₈N₂O.HCl.H₂O

P.t.l: 342,9

Bupivacain hydroclorid là (2*RS*)-1-butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₈H₂₈N₂O.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hoặc tinh thể không màu.

Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D, 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 bupivacain hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

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

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

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

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

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 15 ml 1,1-dimethylethyl methyl ether (TT). Để tách lớp, gạn lấy lớp trên và gộp các lớp trên lại, làm khan bằng natri sulfat khan (TT), lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cạn, kết tinh lại cần thu được bằng ethanol 90 % (TT) và sấy

khô dưới áp suất giảm. Tinh thể thu được nóng chảy ở 105 °C đến 108 °C (Phụ lục 6.7).

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch thu được có pH không nhỏ hơn 4,7. Thêm tiếp 0,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD), dung dịch thu được có pH không lớn hơn 4,7.

Góc quay cực

-0,10° to +0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 25 mg methyl behenat (TT) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml nước, thêm 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg chế phẩm, 10 mg tạp chất B chuẩn và 10 mg tạp chất E chuẩn trong 2,5 ml nước. Thêm 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới và pha loãng thành 20 ml bằng dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tinh poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan (lớp phim dày 0,25 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí (TT), lưu lượng dòng 2,5 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 12.

Detector ion hoá ngọn lửa.

Nhiệt độ: