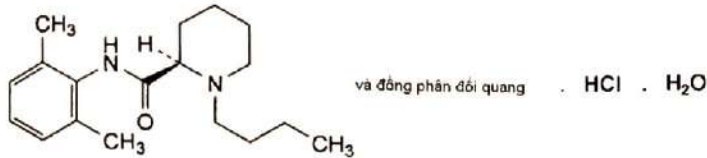


**Loại thuốc**

Long đờm.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**BUPIVACAIN HYDROCLORID** $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ 

P.t.l: 342,9

Bupivacain hydroclorid là (2*RS*)-1-butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 %  $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$ , 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: Amoniack - 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  $\mu$ l 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 dioxide (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 (CĐ) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch thu được có pH không nhỏ hơn 4,7. Thêm tiếp 0,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ), 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  $\mu$ m).

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:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0	180
	0 - 10	180 → 230
	10 - 15	230
Buồng tiêm		250
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ thu được để xác định pic tạp chất B và E.

Thời gian lưu tương đối của các chất so với bupivacain (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 1,1; chất chuẩn nội khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của bupivacain và pic của tạp chất E ít nhất là 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch chuẩn nội và các dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Tạp chất B: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), tính tỷ số ( $R_1$ ) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với tạp chất B với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn  $R_1$  (0,5 %).

Các tạp chất khác: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), tính tỷ số ( $R_2$ ) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính, pic tương ứng với tạp chất B và pic tương ứng với chất chuẩn nội, với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn  $R_2$  (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tính tỷ số ( $R_3$ ) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính và pic tương ứng với chất chuẩn nội, với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn  $R_3$  (1,0 %).

Bỏ qua tất cả các tỷ số có giá trị nhỏ hơn 0,05 lần  $R_3$  (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-carboxamid.

Tạp chất B: (2*RS*)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid.

Tạp chất C: 1-(2,6-dimethylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-2*H*-azepin-2-on.

Tạp chất D: (2*RS*)-2,6-dicloro-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

Tạp chất E: 6-(butylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

**2,6-dimethylanilin (Tạp chất F)**

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

Pha động A: Hòa tan 0,23 g natri dihydrophosphat monohydrat (TT) và 3,626 g dinatri hydrophosphat dihydrat (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml bằng cùng dung môi. Trộn đồng thể tích dung dịch thu được (pH 8,0) với acetonitril (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg 2,6-dimethylanilin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg methyl benzoat (TT) và 25 mg 2,6-dimethylanilin (TT) trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100	0
10 - 15	100 → 80	0 → 20
15 - 25	80	20

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của 2,6-dimethylanilin.

Thời gian lưu tương đối so với bupivacain (thời gian lưu khoảng 20 min) của 2,6-dimethylanilin khoảng 0,3; methyl benzoat khoảng 0,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký thu được của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của 2,6-dimethylanilin với pic của methyl benzoat ít nhất là 4,0; trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số tín hiệu trên nhiễu tối thiểu là 40 đối với pic chính.

Giới hạn:

Diện tích pic của 2,6-dimethylanilin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (10 phần triệu).

**Mất khối lượng do làm khô**

Từ 4,5 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6). (1,000 g; 105 °C).

**Tro sulfat**

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

**Định lượng**

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 20 ml nước và 25 ml ethanol 96 % (TT). Thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (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 thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ) tương đương với 32,49 mg  $C_{15}H_{12}N_2O.HCl$ .

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc gây tê tại chỗ.

**Chế phẩm**

Thuốc tiêm.

**VIÊN NÉN CARBAMAZEPIN**

Là viên nén chứa carbamazepin.

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 carbamazepin**,  $C_{15}H_{12}N_2O$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Đun nóng một lượng bột viên tương đương với 0,1 g carbamazepin với 2 ml acid nitric (TT) trong cách thủy, hỗn hợp sẽ xuất hiện màu đỏ cam.

B. Cân một lượng bột thuốc và hòa tan bằng ethanol (TT) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg carbamazepin trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 285 nm. Độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 285 nm phải nằm trong khoảng từ 0,47 đến 0,51 (Phụ lục 4.1).

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

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 24 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) pha loãng thành 1000 ml với nước.

*Tốc độ quay:* 75 r/min (đối với hàm lượng 100 mg) hoặc 150 r/min (đối với hàm lượng 200 mg).

*Thời gian:* 60 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ carbamazepin khoảng 6 - 15 µg/ml. Đo độ hấp thụ của các dung dịch thử thu được ở bước sóng cực đại 285 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng carbamazepin,  $C_{15}H_{12}N_2O$ , đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 518 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 65 % (Q) lượng carbamazepin,  $C_{15}H_{12}N_2O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 50 mg carbamazepin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml methanol (TT), lắc để hòa tan và thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol - nước (1 : 1), lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol - nước (1 : 1), lắc đều.

*Cách tiến hành:*

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carbamazepin (thời gian lưu của khoảng 10 min).

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

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

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

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

*Pha động:* Methanol - tetrahydrofuran - nước (120 : 30 : 850). Thêm 0,2 ml acid formic (TT) và 0,5 ml triethylamin (TT) vào 1000 ml hỗn hợp trên.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh nitril silica gel dùng cho sắc ký.

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

Thế tích tiêm: 20 µl.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 50 mg carbamazepin chuẩn vào bình định mức 50,0 ml, thêm 25 ml methanol