

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5,5	60	40
5,5 - 5,6	60 → 30	40 → 70
5,6 - 9	30	70

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chuẩn của indomethacin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất I và chất J.

Thời gian lưu tương đối so với indomethacin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất I khoảng 1,3; tạp chất J khoảng 1,4. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất I và pic tạp chất J ít nhất là 3,0.

Tính hàm lượng của các tạp chất dựa vào nồng độ của indomethacin trong dung dịch đối chiếu (1).

**Giới hạn:**

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.  
Tổng tạp chất: Không được quá 0,3 %.

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

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Acid 4-clorobenzoic.

Tạp chất B: Acid (5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic.

Tạp chất C: 4-Cloro-N-(4-methoxyphenyl)benzamid.

Tạp chất D: Acid [1-(2-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất E: Acid [1-(3-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất F: 4-Cloro-N'-(4-clorobenzoyl)-N-(4-methoxyphenyl)benzohydrazid.

Tạp chất G: Acid [1-(3,4-diclorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic.

Tạp chất H: Methyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetat.

Tạp chất I: Ethyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetat.

Tạp chất J: 4-Cloro-N'-[[1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetyl]-N-(4-methoxyphenyl) benzohydrazid.

### 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).

**Pha động A:** Dung dịch acid acetic (TT) 1 % trong nước.

**Pha động B:** Dung dịch acid acetic (TT) 1 % trong acetonitril (TT).

**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril - nước (50 : 50).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 25,0 mg chế phẩm 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.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 25,0 mg indomethacin 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 (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped solid core octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (TT) (2,6 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,8 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 - 5	50	50
5 - 5,5	50 → 0	50 → 100
5,5 - 8	0	100

Thời gian lưu của indomethacin khoảng 4 min.

Tính hàm lượng indomethacin, C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> trong indomethacin chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

### Chế phẩm

Nang, thuốc tiêm.

### VIÊN NÉN ISONIAZID

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,** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 20 mg isoniazid, thêm 200 ml nước, lắc kỹ để hòa tan, lọc. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), thêm nước đến định mức, lắc đều. Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được so sánh với dung dịch isoniazid chuẩn có cùng nồng độ. Phổ tử ngoại của dung dịch thử phải có các cực đại và cực tiểu tương ứng với phổ tử ngoại của dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ

của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giò quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan, nếu cần.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch isoniazid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ isoniazid tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 263 nm (Phụ lục 4.1). Tính lượng isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_6H_7N_3O$  của isoniazid chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Điều chỉnh dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M (TT) đến pH 6,9 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Thêm 30 mg triethanolamin (TT) vào 1000 ml dung dịch thu được, trộn đều (dung dịch có nồng độ 0,2 mM triethanolamin).

*Pha động:* Dung dịch đệm - methanol (95 : 5).

*Dung dịch chuẩn:* Pha isoniazid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,32 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 32 mg isoniazid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc siêu âm trong 10 min để hòa tan. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm pha động vừa đủ đến vạch, ly tâm trong 5 min. Lọc dịch trong qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.

*Điều kiện sắc ký:*

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thừa số dung lượng ( $k'$ ) của pic isoniazid không nhỏ hơn 2,35; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn của diện tích pic isoniazid thu được từ 6 lần tiêm lặp

lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

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

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

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống lao.

**Hàm lượng thường dùng**

50 mg; 100 mg; 300 mg.

**THUỐC MỠ KẼM OXYD**

Là thuốc mỡ chứa kẽm oxyd.

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 kẽm oxyd, ZnO,** từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Thuốc mỡ màu trắng.

**Định tính**

Lấy 1 g thuốc mỡ 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 cẩn, 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 cẩn có màu vàng đồng đều. Thêm 6 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) vào cẩn. 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 (TT) 3,5 % và 2 ml dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 12 %, 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