

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 40 mg promethazin hydroclorid, thêm 10 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Lắc đều và chiết với 15 ml ether (TT). Rửa lớp ether với 5 ml nước. Lọc dịch chiết ether qua natri sulfat khan (TT), bay hơi dịch chiết ether. Hòa cần thu được trong 0,4 ml cloroform (TT). Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của promethazin.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg promethazin hydroclorid, thêm 5 ml acid sulfuric (TT) và để yên 5 min, xuất hiện màu đỏ.

C. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g promethazin hydroclorid trong 2 ml nước, lọc. Bão hòa dịch lọc thu được bằng kali carbonat (TT). Chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml ether (TT). Bay hơi dịch chiết đến khô, hòa tan cần trong 2 ml methanol (TT). Rót dung dịch thu được vào một dung dịch chứa 0,4 g acid picric (TT) trong 10 ml methanol (TT) ở nhiệt độ 50 °C. Để nguội, dùng đũa thủy tinh cọ vào thành ống nghiệm để tạo tủa, để yên 3 h đến 4 h và lọc. Các tinh thể thu được, sau khi rửa bằng methanol (TT) và làm khô, có nhiệt độ nóng chảy khoảng 160 °C (Phụ lục 6.7).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu và pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng promethazin hydroclorid, C₁₇H₂₀N₂S.HCl, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng promethazin hydroclorid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Diethylamin - acetone - hexan (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử: Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g promethazin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp dung môi methanol - diethylamin (95 : 5), lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch isopromethazin

hydroclorid chuẩn nồng độ 0,01% trong hỗn hợp dung môi methanol - diethylamin (95 : 5).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng hỗn hợp dung môi methanol - diethylamin (95 : 5).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch mới pha ở trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, vết tương ứng với isopromethazin không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (1 %); bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào tại điểm chấm sắc ký.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng. Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp bao, nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 25 mg promethazin hydroclorid, chuyển vào một cối nhỏ, thêm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và nghiền kỹ. Dùng 100 ml nước chuyển vào bình định mức 250 ml, lắc 15 min và thêm nước đến định mức. Trộn đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và thêm nước đến định mức, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm ± 1 nm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Tính hàm lượng promethazin hydroclorid, C₁₇H₂₀N₂S.HCl, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nơi khô mát.

Loại thuốc

Kháng histamin, chống dị ứng.

Hàm lượng thường dùng

15 mg và 25 mg.

VIÊN NÉN QUININ SULFAT

Là viên nén bao chứa quinin sulfat.

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 quinin sulfat, (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂.H₂SO₄.2H₂O, 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: Diethylamin - acetone - toluen (10 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột của viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn có chứa khoảng 0,1 g quinin sulfat, lắc kỹ với 10 ml hỗn hợp chloroform - ethanol 96 % (2 : 1).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong hỗn hợp chloroform - ethanol 96 % (2 : 1).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch có chứa 1,0 % mỗi chất chuẩn quinidin sulfat và quinin sulfat trong hỗn hợp chloroform - ethanol 96 % (2 : 1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt 2 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun dung dịch acid sulfuric 0,05 M trong ethanol, sau đó phun thuốc thử kali iodobismutat loãng (TT). 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 (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết chính tách biệt rõ ràng.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên có chứa 0,25 g quinin sulfat với 25 ml hỗn hợp chloroform - ethanol 96 % (2 : 1) và lọc. Làm bay hơi dịch lọc tới khô và rửa cặn còn lại với 10 ml ether (TT). Sấy khô cặn ở nhiệt độ 60 °C và áp suất không quá 15 Pa trong 2 h. pH của hỗn dịch 1,0 % cặn trong nước phải từ 5,7 đến 6,6.

C. Lắc kỹ một lượng bột viên có chứa 0,1 g quinin sulfat với 20 ml nước và lọc. Dịch lọc cho phản ứng đặc trưng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ 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: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (nếu cần) để có nồng độ quinin sulfat khoảng 35 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 348 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng quinin sulfat, (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂.H₂SO₄.2H₂O, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 136 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 348 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng quinin sulfat so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Các alkaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) và 3,0 g

hexylamin (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh pH đến 2,8 bằng dung dịch acid phosphoric 1 M (TT), thêm 60 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg quinin sulfat, lắc với 20 ml pha động, đun nóng nhẹ để hòa tan, để nguội, thêm pha động vừa đủ 25,0 ml. Lắc đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg quinin sulfat chuẩn trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg quinidin sulfat chuẩn trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Hypersil ODS 5 µm là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm khi tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (5) và ở bước sóng 316 nm cho các dung dịch khác.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2) và (5). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân bố khối lượng của quinidin từ 3,5 đến 4,5 được xác định dựa vào pic của chất không lưu giữ thioure trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), có 1 pic chính là quinin và pic dihydroquinin với thời gian lưu tương đối so với quinin khoảng 1,4.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), có 1 pic chính là quinidin và pic dihydroquinidin với thời gian lưu tương đối so với quinidin khoảng 1,2.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 4 pic là quinidin, quinin, dihydroquinidin và dihydroquinin được xác định bằng cách so sánh với thời gian lưu của các pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của quinin và pic của quinidin ít nhất là 1,5 và độ phân giải giữa pic

của dihydroquinidin và pic của quinin ít nhất là 1,0. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa diện tích. Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Dihydroquinin: Không được quá 10 %.

Các tạp chất rửa giải ra trước quinin: Với mỗi tạp chất, không được quá 5 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,5 %.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

Lấy 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,4 g quinin sulfat, thêm 40 ml *anhydrid acetic* (TT), đun nóng để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội rồi chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), dùng *dung dịch tím tinh thể* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 26,10 mg (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂.H₂SO₄.2H₂O.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN RAMIPRIL

Là viên nén chứa ramipril.

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 ramipril, C₂₃H₃₂N₂O₅, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên tương đương với khoảng 25 mg ramipril với 50 ml *aceton* (TT), ly tâm trong 10 min, lọc lớp dịch trong ở trên qua màng lọc 0,45 µm. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô, sau đó sấy cần ở 60 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ramipril.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ramipril khoảng 2,5 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,00025 % trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tính lượng ramipril hòa tan trong mỗi viên từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₃H₃₂N₂O₅ của ramipril chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng ramipril, C₂₃H₃₂N₂O₅, 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).

Pha động: Trộn đều 350 thể tích *acetonitril* (TT) và 680 thể tích dung dịch chứa 1,4 % *natri perchlorat* (TT) và 0,58 % *acid phosphoric* (TT) đã được điều chỉnh đến pH 3,9 bằng *triethylamin* (TT). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 2,6 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg ramipril vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động và lắc siêu âm 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

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

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

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,05 % ramipril chuẩn và 0,0005 % từng tạp chất chuẩn của ramipril gồm tạp chất A, tạp chất D và tạp chất K trong pha động.

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 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 15 µl.

Cách tiến hành:

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3): thời gian lưu tương đối so với ramipril của các pic tạp chất E (ramiprilat), tạp chất K (diketopiperazin acid), tạp chất A (methyl ester) và tạp chất D (diketopiperazin) của ramipril lần lượt là 0,3; 0,5; 0,7 và 2,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ